



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 國際特許分類 5 C07F 9/6561, A61K 31/675		A1	(11) 國際公開番号 (43) 國際公開日 1994年1月6日 (06.01.1994)	WO 94/00462
(21) 國際出願番号 (22) 國際出願日	PCT/JP93/00821 1993年6月18日 (18. 06. 93)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平4/205872	1992年6月23日 (23. 06. 92)	JP		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)			(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BB, BE (欧州特許), BF (OAPI特許), BG, BJ (OAPI特許), BR, BY, CA, CF (OAPI特許), CG (OAPI特許), CH (欧州特許), CI (OAPI特許), CM (OAPI特許), CZ, DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GA (OAPI特許), GB (欧州特許), GN (OAPI特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, KZ, LK, LU (欧州特許), MC (欧州特許), MG, ML (OAPI特許), MN, MR (OAPI特許), MW, NE (OAPI特許), NL (欧州特許), NO, NZ, PL, PT (欧州特許), PT, RO, RU, SD, SE (欧州特許), SK, SN (OAPI特許), TD (OAPI特許), TG (OAPI特許), UA, US, VN.	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 磯村八州男 (ISOMURA, Yasuo) [JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台三丁目4番8 Ibaraki, (JP) 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto) [JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町松前台七丁目9番14 Ibaraki, (JP) 濱田 守 (HAMADA, Mamoru) [JP/JP] 〒339 埼玉県岩槻市上里一丁目2番32 Saitama, (JP) 金子芳三郎 (KANEKO, Yoshisaburo) [JP/JP] 〒333 埼玉県川口市大字神戸323 Saitama, (JP) 山本紀哉 (YAMAMOTO, Noriya) [JP/JP] 〒316 茨城県日立市霞町一丁目16番24-406 Ibaraki, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : NOVEL CRYSTAL OF MONOHYDRATE OF HETEROCYClic BIS(PHOSPHONIC ACID) DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ヘテロ環ビス(フォスファン酸)誘導体1水和物の新規結晶

(57) Abstract

Crystal D or E of 1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethane-1,1-bis(phosphonic acid) monohydrate having specified lattice spacing and relative intensity in the powder X-ray diffraction spectrum obtained by using Cu-K α radiation and a dehydration peak temperature of 135-149 °C or 160-170 °C according to TG-DSC thermogravimetric analysis; and a solid pharmaceutical preparation containing the same. The crystals are useful for producing a stable solid preparation of the above compound which has an excellent drug efficacy for diseases wherein increased bone resorption participates, such as osteoporosis.

(57) 要約

Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて、特定の格子間隔及び相対強度を有し、かつTG-DSCの熱重量分析による脱水ピーク温度が135~149°C又は160~170°Cを有する1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(フォスフォン酸)1水和物の結晶D又はE、並びにこれらを含有する固体製剤に関するものであり、骨吸収の亢進が関与する疾患、例えば骨粗鬆症などに優れた薬効を発揮する上記化合物の安定な固体製剤化を可能にする結晶として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	CS チェコスロバキア	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	CZ チェコ共和国	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバードス	DE ドイツ	LJ リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	DK デンマーク	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	ES スペイン	LU ルクセンブルグ	SD スーダン
BG ブルガリア	FI フィンランド	LV ラトヴィア	SE スウェーデン
EJ ベナン	FR フランス	MC モナコ	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GA ガボン	MG マダガスカル	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GB イギリス	ML マリ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MN モンゴル	TD ナイード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	MR モーリタニア	TG トーゴ
CG コンゴー	HU ハンガリー	MW マラウイ	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	NE ニジェール	US 米国
CI コート・ジボアール	IT イタリー	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CM カメルーン	JP 日本	NO ノルウェー	VN ベトナム
CN 中国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド	

明細書

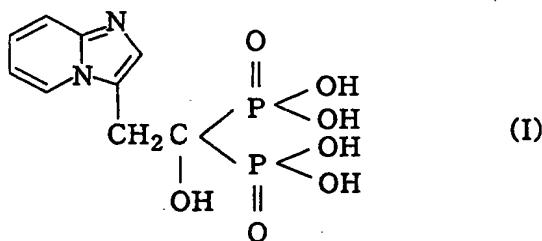
ヘテロ環ビス(フォスフォン酸)誘導体1水和物の新規結晶

技術分野

本発明は、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(フォスフォン酸) [以下化合物(I)という] の新規1水和物の結晶D及びE並びにそれらを含有してなる安定な固体製剤に関する。

背景技術

化合物(I)は、下式(I)で示される化合物であり、優れた骨吸收抑制作用、抗炎症作用、解熱鎮痛作用を有し、骨吸収の亢進が関与している疾患、例えば骨ページェット病、高カルシウム血症、癌の骨転移、骨粗鬆症や、慢性関節リウマチなど炎症性関節疾患に伴う骨吸収の亢進(骨粗鬆化)の治療に有用なものとして報告されている(特開平2-138288号公報参照)。



20

該公報の実施例5には、この遊離酸の化合物(I)が、水-メタノールを再結晶溶媒とする再結晶によって無色針状晶として単離精製され、得られた結晶はその元素分析値の結果から0.5モルの水を含有しているものであることが記載されている。

25

しかしながら、該公報には実施例5で得られた結晶が化合物(I)を製剤化する上で望ましくない性質を有すること、化合物(I)の1水和物の存在、その1水和物が2種の新規結晶形を有すること及

びその新規 1 水和物結晶の有用性については何ら記載されていない。

本発明者らの研究によれば、上記公報実施例 5 に記載の方法に従って製造した結晶（以下結晶 C という。表中 Lot No. 49-1）は吸湿性が強く、相対湿度 93 % の条件下では一日に 1 % をも吸湿し（表 3 結晶 C 参照），また、水の存在下では、結晶形が変化し 1 水和物に転移する（後記実験例 3 参照）ことから、結晶形が物理的に不安定であることが確認されている。従って、結晶の保存、あるいは製剤化工程において種々の制約が生じ、固体製剤として実用に供する上で重大な障害をもつものであることが判明した。

なお、この結晶 C を詳細に検討したところ、熱分析で結晶水の脱水による吸熱ピークがなく、また 150 °C、3 時間の乾燥により 0.5 モル相当の水を失った後もその粉末 X 線回折パターンが全く変化しないことから、結晶 C は 0.5 モルの付着水を含んだ無水物の結晶であることが確認された。また、この結晶 C は前記公報実施例 5 の結晶と同じく肉眼観察で無色針状晶と観測される同一の結晶であるが、偏光顕微鏡により微視的に検討したところ、微細な板状晶の塊であった（結晶写真参照）。

そこで、本発明者らは、リン酸化合物の結晶形を与えるものとして通常よく用いられるナトリウム塩の結晶の製造を検討したところ、2 ナトリウム塩は結晶化せず、3 ナトリウム塩は安定な結晶を与えないなど 1 ナトリウム塩以外は検討に供しうる結晶すら製造できなかつた。

これに対し、1 ナトリウム塩は、2 水和物（以下結晶 A という。表中 Lot No. T-8）及び 3 水和物（以下結晶 B という。表中 Lot No. T-10）として、比較的安定な結晶を与えたが、これらはいずれも結晶水を脱離しやすい難点があり、80 °C で 5 時間放置すると 0.5 ~ 1 モル相当の結晶水を、105 °C では 1 ~ 2 モル相当の結晶水を放出することが判明した（表 3、結晶 A 及び B 参照）。

従って、これらの結晶 A 及び B は高温状態を経過する長期保存あ

るいは製剤化工程で高温処理を必要とする場合など、その結晶形が変化しやすく、製剤としての安定性を保つことは困難であり、実用に供しうるものではなかった。

また、結晶Aは光に対しても不安定であった。

5

発明の開示

このような事情に鑑み、本発明者らは優れた薬効を有する化合物(I)の実用に供しうるような製剤開発を目的としてさらに鋭意検討した結果、遊離酸である化合物(I)には新規結晶形の1水和物結晶が存在し、かつ意外なことにこの1水和物結晶のみが実用に供しうる安定性を具備し、安定な固体製剤としての製剤化を可能にするものであることを見い出した。さらにおどろくべきことには、この1水和物結晶には脱水温度の異なる2種の結晶D及びE(即ち、粉末X線回折スペクトルデータ上同一の結晶形を有するが、脱水温度の異なる2種の結晶D及びE)が存在し、この2種の1水和物結晶が共に安定性に優れていること及び2種のうち低温タイプの結晶Dが工業的生産に適していることを知見して、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、化合物(I)の1水和物の結晶D及び結晶Eからなる群より選択された一の結晶を提供するものであり、これらの結晶は以下の粉末X線回折スペクトルとTG-DSCの熱重量分析のデータによって特徴づけられる。

25

(1) 結晶D

a. Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて、下表1の格子間隔及び相対強度を示す。

表1

5

10

15

20

格子間隔(Å)	相対強度
8.77 ± 0.10	中程度
6.50 ± 0.05	"
5.73 ± 0.03	"
5.48 ± 0.04	強い
5.21 ± 0.03	中程度
4.86 ± 0.03	"
4.73 ± 0.03	強い
4.42 ± 0.03	中程度
4.37 ± 0.03	"
3.38 ± 0.02	やや強い
3.23 ± 0.02	強い
3.19 ± 0.02	中程度

b. TG-DSCの熱重量分析による脱水ピーク温度が135
～149°Cである。

(2) 結晶E

25

- a. Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて、前記表1の格子間隔及び相対強度を示す。
- b. TG-DSCの熱重量分析による脱水ピーク温度が160
～170°Cである。

また、本発明は、これらの結晶D又はEと固形製剤用担体とからなる固形製剤の提供をも目的とするものである。

以下、本発明の新規結晶形の化合物（I）1水和物結晶D及びEにつき詳述する。

結晶D及びEは、上述のように粉末X線回折パターンが同一と認められることから、従来の結晶多形の概念には含まれないが、新しいタイプの結晶多形ともいえる関係にある。
5

水和物結晶として、このような従来の結晶多形の概念から外れた新しい関係の結晶形が見い出されたことは全く予想外のことであり、通常の水和物結晶の製造からは容易に予測されるものではない。また、このような新しいタイプの結晶形は従来の水和物結晶とは異なり、全く新規な結晶形と認められるものである。
10

結晶D及びEは、150°Cで3時間乾燥するとそれぞれ1モル相当の脱水が認められ、同じ無水物結晶を与える。結晶Dから得られた無水物結晶（以下結晶Fという）の粉末X線回折データは、結晶DやEのそれとパターンを明らかに異にしており、脱水された水分は結晶水であることが確認された（表4及び表5並びに図4、図5及び図16参照）。
15

ただし、この結晶Fは強い吸湿性を有しており、医薬品原体として採用できないことが確認されている。

無水物結晶Fは、前記公報実施例5に従って製造された無水物結晶Cとはその粉末X線回折パターンが明らかに相違しており、結晶多形の関係にある新規な無水物結晶であった（表4及び表5並びに図3及び図16参照）。

従って、本発明の1水和物結晶D及びEは、公知の無水物結晶と結晶多形の関係にある新規な無水物結晶に1モルの結晶水が付与された新規結晶であり、この点においても従来の水和物結晶では認められなかった新しい概念の結晶形である。
25

本発明の化合物（I）1水和物の新結晶D及びEは、上記の物理化学的性質によって特定されるものであるが、その粉末X線回折スペクトルのデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格

子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変りうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

(製造法)

5 本発明の1水和物結晶D及びEは、水和物結晶製造の常法の一つである再結晶により製造することができる。晶析に用いられる結晶としては、化合物(I)の遊離酸の各種粗結晶が好適に用いられるが、前記公報実施例5によって製造された無水物結晶、結晶D及びEを脱水して得られる無水物結晶あるいはその他の遊離酸化合物(I)の結晶を用いてもよい。

晶析は、1水和物晶出に適した溶媒に溶解し、緩和な条件で晶出させ乾燥することにより行なわれ、溶媒としては塩酸水溶液が、緩和な条件としては、緩和な攪拌下に加温溶解した溶解液の徐冷が、乾燥としては40～60℃下の減圧乾燥が特に好適である。

15 本発明1水和物結晶D及びEの一方のみを再現性よく取得する方法としては、それぞれ以下の特定条件を設定して行うのが有利である。

(1) 結晶D

20 大量(kgオーダー)スケールの合成においては、結晶Dが晶出しやすい。

溶媒：1N塩酸、37～40倍量

攪拌：メカニカルスターによる遅い攪拌(110rpm程度)

冷却：ゆっくりとした冷却

25 乾燥：40～60℃減圧乾燥

ただし、上記条件は、合成スケールや装置の相違により、多少変更しうるものであり、適宜調整するのが好ましい。

なお、結晶Dは、後記実施例3からも明らかなように化合物(I)の無水物結晶を3時間以上水中で懸濁攪拌することによって無水物

結晶から転移させ製造することもできる。

(2) 結晶 E

実験室 (g オーダー) スケールでは、結晶 E が晶出しやすい。

溶媒：1 N 塩酸，37～40 倍量

5 搅拌：マグネットチクスターで液面が渦を巻き込まない程度の遅い搅拌

冷却：ゆっくりした冷却 (水浴等で冷さない条件)

乾燥：40～60 °C 減圧乾燥

ただし、上記条件では、合成スケール、装置、搅拌、冷却条件の
10 わずかな違いにより結晶 D もしくは結晶 D と E との混合物が得られる場合があり、各条件を適宜調整するのが好ましい。

従って、固体製剤として実用に供する場合には、大量スケールでの合成に適した結晶 D がより有利である。

本発明には、このようにして製造された化合物 (I) 1 水和物の
15 結晶 D 又は E を有効成分として含有する固体製剤も包含される。

本発明の固体製剤としては、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、丸剤、
カプセル剤、坐剤等の固体剤が挙げられ、これらの固体製剤は通常
固体製剤の製剤化に用いられる製薬学的に許容される担体、賦形剤、
結合剤、滑沢剤、崩壊剤、コーティング剤、着色剤、着香剤、その
他の添加剤を用いて、常法により調製される。
20

上記担体等の添加剤としては、デンプン、乳糖、結晶セルロース、
マンニット、ソルビット、庶糖、硫酸カルシウム、乳酸カルシウム、
合成ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、無水ケイ酸、メ
タケイ酸アルミン酸マグネシウム、カルボキシメチルセルロースカ
ルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、脂肪酸 (モ
ノ、ジ、又はトリ) グリセリド、水素添加植物油、ヒドロキシプロ
ピルセルロースやその他常用のものが例示される。
25

本発明の固体製剤は、上記錠剤等による経口投与、上記坐剤によ
る非経口投与の形態で、前記特開平 2-138288 号公報に記載

された適応症に、該公報に記載された投与量で投与される。ただし、投与量は症状などによってさらに少い用量で充分な場合もありその範囲に限定されるものではない。

5 図面の簡単な説明

図1乃至5は、それぞれ結晶A乃至Eの粉末X線回折スペクトルを、図6乃至10はそれぞれ結晶A乃至EのTG-DSCの熱重量分析チャートを、図11乃至15はそれぞれ結晶A乃至Eの赤外線吸収スペクトルを、図16は結晶Fの粉末X線回折スペクトルを、図17乃至19はそれぞれ結晶C、D、Eの偏光顕微鏡写真を、図20は水懸濁状態における結晶Cの結晶Dへの変化を示す粉末X線回折スペクトルを、図21、22、23はそれぞれ結晶Cの水懸濁2時間、3時間、5時間のTG-DSCによる熱重量分析チャートを示す。

15

発明を実施するための最良の形態

以下、上記A～Cの比較対象の結晶及び本発明1水和物結晶D及びEの製造例を掲記する。

参考例1

20 結晶A (Lot.T-8) の製造例

1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビス(フォスフォン酸)1ナトリウム塩2. 2水和物 25. 0 g に精製水300 ml を加え加熱することにより溶液とした後、40°Cまで冷却し、1N-水酸化ナトリウム水溶液にてpHを5. 39に合わせた。再び溶液を加熱し、温度が86°Cに達したところでエタノール180 ml を5分間で滴下し室温にて一晩放置した。析出した結晶を濾取し、エタノール180 ml で2回洗浄後、50°Cで7時間減圧乾燥することにより20. 6 g の結晶を得た。このうち19. 87 g を飽和食塩水を浸したデシケー

ター内に一日放置することにより 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビス(fosfon酸) 1ナトリウム塩 2水和物 20. 43 g を白色柱状晶として得た。

5 参考例 2

結晶 B (Lot. T-10) の製造例

1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビス(fosfon酸) 1水和物 8. 0 g を精製水 70 ml に懸濁させ室温にて 1N-水酸化ナトリウム水溶液 24 ml を加えた後、加熱することにより溶液とし、綿栓濾過した。濾液を 40°Cまで冷却し 1N-水酸化ナトリウム水溶液にて pH を 5. 36 に合わせた後、再び加熱した。溶液の温度が 86°Cに達したところでエタノール 55 ml を加え、室温にて 2 日間放置した後、析出した結晶を濾取した。エタノール 50 ml で 2 回洗浄した後、55°Cで 7 時間減圧乾燥することにより 7. 55 g の結晶を得た。これを、飽和食塩水を浸したデシケーター内に 2 日間放置することにより、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビス(fosfon酸) 1ナトリウム塩 3水和物 7. 98 g を白色針状晶として得た。

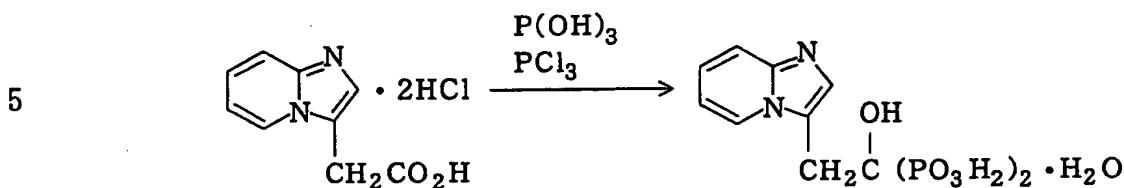
20 参考例 3

結晶 C (Lot. 49-1) の製造例

粗精製 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビス(fosfon酸) 5 g を 6N 塩酸 20 ml に加熱溶解する。メタノール 80 ml を加熱下に加えた後、氷水浴にて急冷する。3 時間後、生じた沈殿を濾取し、メタノール 50 ml で洗う。50~60°Cで減圧乾燥し、1/2 モルの付着水を有する 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビス(fosfon酸) の白色結晶 3. 8 g を得た。

実施例 1

結晶 D (Lot. H-1) の製造例



クロロベンゼン 480 kg に、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン
- 3 - イル酢酸 二塩酸塩 32.5 kg と亜リン酸 31.8 kg を
10 加え、110°C で 30 分攪拌する。反応混合物に、80~100°C
で三塩化リン 82.9 kg を加えた後、110~120°C で 8 時間
攪拌する。反応混合物から分離したクロロベンゼン層を除き、残留
物に 6 N 塩酸 530 l を加え、2 時間加熱還流する。反応混合物
に活性炭を加え、濾過する。濾液を減圧下に濃縮する。残渣に水 300
15 l を加え、減圧下に蒸留する。残渣に 1 N 塩酸 180 l を加え、
一夜 0°C で攪拌する。結晶を濾過し、水 40 l ついでメタノール
30 l で洗浄し、乾燥し、粗結晶 25.9 kg を得る。1 N 塩酸
900 l に粗結晶 22.5 kg を加え、加熱して溶解し、濾過す
る。濾液を 110 rpm で攪拌しながら、3 時間 20 分かけて 101
20 °C から 36.8°C まで冷却し、さらに一夜かけて 20.9°C まで冷
却する。混合物を濾過し、水 50 l ついでエタノール 50 l で
洗浄し、45°C 減圧乾燥し、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ [1,
2-a] ピリジン-3-イル) エタン-1, 1-ビス(fosfon 酸)
25 1 水和物 19.6 kg を得た。通算収率 50.9%。

実施例 2

結晶 E (Lot. T-4) の製造例

1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-
イル) エタン-1, 1-ビス(fosfon 酸) 1 水和物 20.0 g
を 1 N - 塩酸 750 ml に、還流下で溶解させ、綿栓濾過後室温に

て一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、メタノールにて洗浄後 50 °Cで 67 時間減圧乾燥することにより、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビス(fosfonic acid) 1水和物 16.35 g を白色の粉末性結晶として得た。

上記により得られた結晶 A～E の粉末 X 線回折スペクトルを図 1～5 に、TG-DSC の熱重量分析のチャートを図 6～10 に、赤外線吸収スペクトルを図 11～15 に、それぞれ示す。

なおこれらの測定条件は以下の通りである。

10 (1) 粉末 X 線回折スペクトル

装置：理学電機製 RINT-1400 型粉末 X 線回折装置
ターゲット：Cu, フィルター：Ni 電圧：40 KV
電流：40 mA スキャンスピード：3.0° / min

15 (2) TG-DSC の熱重量分析

装置：理学電機製 TG-DSC(TAS-100) 型熱分析装置
試料量：約 10 mg. 試料セル：アルミニウムオープンセル
窒素ガス流量：50 ml / min. 升温速度：10° / min.

(3) 赤外線吸収スペクトル

装置：日立 260-50 型 赤外分光光度計
20 KBr 法

また、結晶 A～E の理化学的性質をまとめたものを表 3 に、結晶形に関するデータをまとめたものを表 4 にそれぞれ示す。

なお、公知結晶 C が微視的には小さな板状の塊であり、結晶 D や E が板状乃至柱状の結晶であることは、偏光顕微鏡写真から明らかであり、これらの写真をそれぞれ図 17～19 として示す。

25
20
15
10
5

表 3. 物理化学的性質

結晶略号 結晶水 分子式	A (Lot. T - 8) 2 モル		B (Lot. T - 10) 3 モル		C (Lot. 49 - 1) 無水 (1/2 モル)		D (Lot. H - 1) 1 モル (低温タイプ) C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₇ P ₂ · H ₂ O		E (Lot. T - 4) 1 モル (高温タイプ) C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₇ P ₂ · H ₂ O	
	計算値	実測値	計算値	実測値	計算値	実測値	計算値	実測値	計算値	実測値
C	28.43%	28.32%	27.15%	27.08%	32.64%	32.73%	31.78%	31.51%	31.78%	31.66%
H	3.98	3.78	4.30	4.19	3.96	3.83	4.15	4.24	4.15	4.01
N	7.37	7.31	7.04	7.07	8.46	8.47	8.24	8.08	8.24	8.19
P	16.30	16.19	15.56	15.56	18.71	18.95	18.21	18.18	18.21	18.28
外観*	微帶黃白色	微帶黃白色	微帶黃白色	白色	微帶赤白色	微帶赤白色	微帶赤白色	微帶赤白色	微帶赤白色	微帶赤白色
形状(偏光顯微鏡)	板状～柱状	針状～板状	針状～板状	小さな板状の塊	板状～柱状	板状～柱状	板状～柱状	板状～柱状	板状～柱状	板状～柱状
融点	244 °C (分解)	240 °C (分解)	240 °C (分解)	250 °C (分解)	250 °C (分解)	250 °C (分解)	250 °C (分解)	250 °C (分解)	250 °C (分解)	250 °C (分解)
含水量 (KF 法) (理論値) (実測値)	9.48%	9.40	13.57%	13.45	2.72%	2.13	5.30%	5.36	5.30%	5.32
乾燥減量										
80 °C, 5 時間	2.89%		4.53%				0.00%		0.00%	
105 °C, 5 時間	4.67		9.20				3.19		0.61	
150 °C, 3 時間	7.19		13.51		2.36		5.50		5.46	
吸湿性										
93%RH, 1 日	0.12%		0.10%		1.10%		0.04%		0.02%	
75%RH, 1 日	0.19		0.08		0.92		0.10		0.02	
75%RH, 7 日	0.09		0.05		0.62		0.07		0.02	
75%RH, 7 日	0.06		0.05		0.47		0.13		0.02	

* 日局に準じて判定した。

表 4

表 4. 結晶形に関するデータ

結晶略号	A		B		C		D		E	
	格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度
粉末X線回折	図 1		図 2		図 3		図 4		図 5	
13.06	19	13.06	25	8.67	66	8.70	35	8.84	19	
11.56	17	9.21	22	6.81	65	6.46	57	6.53	42	
9.15	18	6.52	72	5.70	98	5.71	34	5.75	34	
6.51	67	6.50	64	5.13	50	5.45	100	5.51	95	
6.08	20	4.95	17	4.41	25	5.19	29	5.23	29	
5.81	21	4.90	28	4.32	49	4.84	32	4.88	29	
4.90	44	4.81	11	4.17	58	4.71	87	4.75	100	
4.81	17	4.60	10	4.02	43	4.40	57	4.44	49	
4.50	21	4.33	10	3.81	48	4.35	45	4.38	30	
4.38	100	4.27	100	3.50	100	3.38	80	3.39	52	
3.15	15	3.24	9	3.38	30	3.22	86	3.24	91	
3.01	17	3.15	21	3.12	34	3.18	33	3.20	26	
TG - DSC	図 6		図 7		図 8		図 9		図 10	
脱水ピーク 温度 (°C)	96		114		脱水に基づく吸熱 ピークは観察されない		142		166	
赤外吸収スペクトル	図 11		図 12		図 13		図 14		図 15	

5

10

15

20

25

参考例 4

結晶 F の製造法

結晶 D を 150 °C で 3 時間乾燥し、1 モルの結晶水が脱離した無水物の結晶を得た。

5 本結晶の粉末 X 線回折スペクトルを図 16 に示す。粉末 X 線回折の測定条件は前記と同様である。

この粉末 X 線回折データから得られた格子間隔及び相対強度は下表 5 に示すとおりである。

表 5. 格子間隔と相対強度

格子間隔 (Å)	相対強度
8.64	30
7.66	18
6.25	15
5.99	100
4.66	38
4.29	13
4.16	75
4.02	37
3.57	23
3.49	43
3.39	17
3.29	34

10

15

20

25

この結果から明らかなように、図 4 と比較するとパターンが明らかに異なり、結晶 D の水分は結晶水であると認められる。

実施例 3

錠剤の製造例

化合物 (I) の結晶D 40 g, 乳糖 336.8 g, コーンスター
チ 84 g を均一に混合する。この混合物に 10% ヒドロキシプロピ
5 ルセルロース水溶液 144 g を噴霧して造粒し、篩過後乾燥した。
得られた造粒物にステアリン酸マグネシウム 4.8 g を加えて均一
に混合し、この混合物を 7.0 m/m 8.4 R の臼杵を用いて打錠
し、化合物 (I) 10.0 mg を含有する全量が 120.0 mg の
錠剤を 4,000錠得た。

10

産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I) 1水和物結晶D及びEの有用性は以下の実
験によって確認された。

実験例 1

結晶D及びEの安定性試験

(1) 試料

結晶E (Lot No.T-4) 脱水ピーク : 166°C

結晶D (Lot No.H-1) 脱水ピーク : 143°C

(2) 保存方法

20 温度条件は褐色のスクリュー瓶に密栓して保存し、開放保存
はフタをせずに保存した。湿度条件は秤量瓶で保存し、光条
件は無色のシャーレに入れ、テープで密封して保存した。

(3) 試験方法

1) 含水量

25 約 100 mg を精密に量り、水分気化装置を用いて、
160°C, 窒素流量 200 ml/min で 10 分間加熱
し、カールフィシャー法で測定した。装置は三菱化成製
の水分気化装置 VA-05型及びKF-05型自動水分
測定装置を用いた。

2) H P L C 面積百分率

約 5 m g を量り、移動相を加えて 1 0 m l とし、その
1 0 μ l を注入して測定した。

操作条件

5 検出器：紫外吸光光度計（測定波長：2 2 6 n m）

カラム：内径約 4. 6 m m，長さ約 1 5 c m のステンレス管
に μ m のオクタデシルシリル化シリカゲルを充てん
する（Develosil ODS-5を用いた）。

カラム温度：室温付近の一定温度

10 移動相：1 mMのテトラブチルアンモニウムリン酸を含む 0.
0 1 M ピロリン酸ナトリウムにリン酸を加えて pH 7.
6 とした液とメタノールの混液（9 5 : 5）

流 量：化合物（I）保持時間が約 8 分になるように調整す
る。

15 装置は島津製 LC - 9 A を用い、データ処理は島津製 CR 4 AX
を用いた。

3) 定量値

化合物（I）の各結晶約 5 0 m g を精密に量り、N /
1 0 水酸化ナトリウム液 3 m l 及び水を加えて溶かし、
20 正確に 5 0 m l とする。この液 1 m l を正確に量り、水
を加えて正確に 1 0 m l とする、この液 1 m l を正確に
量り、内標準溶液 1 m l を加えた後、移動相を加えて 2 0 m l
とし、試料溶液とする。なお、冷蔵庫保存した原末を同
様に操作し、標準溶液とする。

25 試料溶液及び標準溶液 1 0 μ l につき、次の条件で液
体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピー
ク面積に対する化合物（I）のピーク面積の比 A T 及び
A S を求める。

化合物（I）の量 (m g) = 標準品の量 (m g) \times A T / A S

内標準溶液 レゾルシン水溶液 (1→200)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：226 nm）

カラム：内径約4.6 mm, 長さ約15 cmのステンレス管

5 に $5\ \mu\text{m}$ のオクタデシルシリル化シリカゲルを充て
んする（Develosil ODS-5を用いた）。

カラム温度：室温付近の一定温度

移動相：1 mMのテトラブチルアンモニウムリン酸を含む0.
10 01 Mピロリン酸ナトリウムにリン酸を加えてpH 7.

6 とした液とメタノールの混液（95:5）

流 量：化合物（I）の保持時間が約8分になるように調整
する。

装置は島津製LC-9Aを用い、データ処理は島津製CR4AX
を用いた。

15

20

25

(4) 結果

1) 結晶Eの安定性試験結果を表6に示す。

本品は温・湿度には安定であった。また、直射日光下では僅かに分解物が検出されるものの定量値の低下は認められなかった。

5

表6. 結晶E (Lot. T - 4)

保存条件 (1ヶ月)	外 観	含 水 量	H P L C	
			面積百分率	定量値
4 °C, 密閉	微帶赤白色	5.42%	99.22%	標準
	変化なし "	5.34 5.47	99.25 99.28	101.4% 100.4
室温, 密閉 開放	変化なし "	5.39 5.41	99.20 99.21	98.8 99.1
	変化なし	5.32	99.25	100.3
日光	変化なし	5.24	98.74	97.3

10

15

20

2) 結晶Dの安定性試験結果を表7に示す。

本品は温・湿度条件下では外観、定量値の低下も認められず安定であった。

25

また、直射日光保存下では、3ヶ月経過時において外観が若干黄色系に変化し、HPLC上でわずかに分解物が検出されたものの安定であった。

表 7. 結晶D (L o t . H - 1)

温度	保 存 条 件 (保存月数)	外 観	含 水 量	H P L C	
				面積百分率	定量値
5	4°C 密閉	1	微帶赤白色	5.58%	99.92%
		2	"	5.61	99.78
		3	"	5.59	99.72
	RT 密閉	1	変化無し	5.50	99.91
		2	"	5.60	99.83
		3	"	5.65	99.73
10	75% RH 密閉	1	変化無し	5.46	99.94
		2	"	5.55	99.76
		3	"	5.63	99.72
	40°C 密閉	1	変化無し	5.64	99.93
		2	"	5.59	99.74
		3	"	5.50	99.78
15	75% RH 密閉	1	変化無し	5.65	99.91
		2	"	5.44	99.75
		3	"	5.36	99.82
	50°C 密閉	1	変化無し	5.55	99.94
		2	"	5.54	99.74
		3	"	5.56	99.74
20	50°C 開放	1	変化無し	5.63	99.91
		2	"	5.63	99.74
		3	"	5.54	99.69
	60°C 密閉	1	変化無し	5.46	99.90
		2	"	5.68	99.78
		3	"	5.60	99.75
25	60°C 開放	1	変化無し	5.48	99.90
		2	"	5.64	99.75
		3	"	5.58	99.73
	日 光	1	微帶黃白色	5.52	99.68
		2	"	5.30	99.15
		3	"	5.23	98.80

実験例 2 結晶Dを用いた固体製剤の安定性

実施例3で製造された化合物(I)結晶D 10mg通常錠について、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後の外観、化合物(I)残存率及び通常錠の硬度(kg)を測定した結果を表8に示す。

5

表8. 10mg 通常錠の安定性

保 存 条 件		外 観	残 存 率 (%)	硬 度 (Kg)
初期値	———	白 色 の 錠 剂	100.0	5.3
1ヶ月	5° 密閉	変化無し	100.0	5.0
	40° 75% RH 開放	変化無し	99.9	3.4
	50° 開放	変化無し	100.1	5.1
	光 1000Lux	変化無し	100.3	5.6
3ヶ月	5° 密閉	変化無し	100.0	5.8
	40° 75% RH 開放	変化無し	100.0	4.4
	50° 開放	変化無し	100.5	6.2
	光 1000Lux	変化無し	99.8	6.9
6ヶ月	5° 密閉	変化無し	100.8	4.4
	40° 75% RH 開放	変化無し	100.9	3.1
	50° 開放	変化無し	101.2	5.7
	光 1000Lux	変化無し	99.8	5.4

実験例 3

結晶Cの水懸濁状態における物理的安定性試験

試料

25 結晶C (Lot No. 49-1) を用いた。

実験方法

結晶C約100mgをとり、水10mlを加えてスターラー上で攪拌し、一定時間(2, 3, 5及び15時間)後室温減圧(五酸化リン)で4時間乾燥した。

実験結果

懸濁 2 時間後（図 20 参照）で僅かに水和物のパターンが認められ（図 20 矢印部分），熱重量分析（図 21 参照）で 139 °C に減量を伴なう吸熱ピークが僅かに認められた。さらに、長時間攪拌すると、粉末 X 線回折パターンは、結晶 D (Lot No. H-1) と一致するようになり（図 20 参照），熱重量分析（図 22, 23 参照）では 137 ~ 143 °C にほぼ 1 モル相当の減量を伴う吸熱ピークが認められた。結晶 C は水懸濁状態では結晶形が変化し 1 水和物の結晶（結晶 D）に転移することにより、結晶形が、物理的に不安定であることが確認された。結果を表 9 に示す。

表 9 水懸濁状態での結晶 C の安定性

攪拌時間	粉末 X 線回析	熱重量分析（吸熱ピーク温度, TG 減量値）
2 時間	結晶 C + D (微量)	139.7 °C, 0.75 %
3 時間	結晶 D	137.2 °C, 5.36 %
5 時間	結晶 D	141 °C, 5.21 %
15 時間	結晶 D	143.8 °C, 4.87 %

以上の結果からも明らかな通り、従来公知の結晶 C はその吸湿性及び水存在下での結晶の物理的不安定性により化合物 (I) の固形製剤の製造及び保存状態において重大な支障を与えるものであるのに対し、本発明の化合物 (I) 1 水和物の新規結晶 D 又は E は意外にも、いずれも吸湿性がほとんどなく水懸濁状態で安定であり、光に対しても極めて安定であり、また 60 °C 3ヶ月などの高温下の過酷試験においても脱水や分解をほとんど伴なわずに十分な安定性を示した。またこれを用いた固形製剤は、50 °C 6ヶ月などの高温下の過酷試験においても有効成分の分解がなく、光に対しても極めて安定であり、その硬度も実用可能な域が変化しておらず十分な安定性を

示した。

また、結晶Dはその製造上の特徴により大量生産を必要とする医薬品製剤の実用化に特に有用である。

従って、本発明の特定の1水和物新規結晶D又はE、特に結晶D
5 と、これらを使用した固形製剤は、骨吸収抑制作用、抗炎症作用、
解熱鎮痛作用を有し、骨吸収の亢進が関与する疾患などに優れた薬
効を発揮する化合物(I)の安定な固形製剤として、実用に初めて
供することを可能にするものであって、産業上顕著な効果を奏する
ものである。

10

15

20

25

請求の範囲

1. 以下の物理化学的性質を有する 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ビリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビス(フォスフォン酸) 1水和物の結晶D及び結晶Eからなる群より選択された一の結晶。

(1) 結晶D:

Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて、格子間隔及び相対強度が表1であり、TG-DSCの熱重量分析による脱水ピーク温度が135~149°Cを有する。

表1

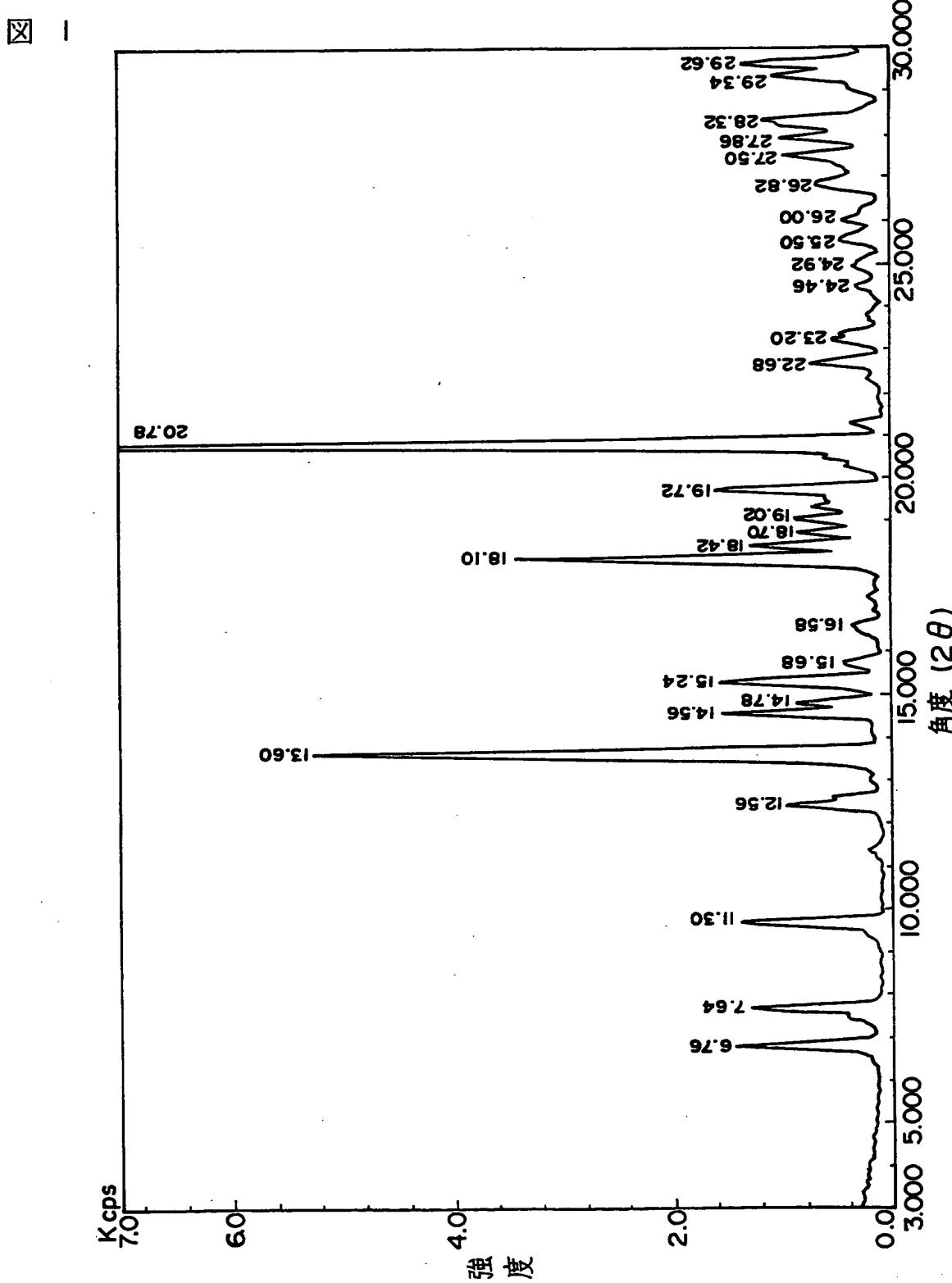
格子間隔(Å)	相対強度
8.77 ± 0.10	中程度
6.50 ± 0.05	"
5.73 ± 0.03	"
5.48 ± 0.04	強い
5.21 ± 0.03	中程度
4.86 ± 0.03	"
4.73 ± 0.03	強い
4.42 ± 0.03	中程度
4.37 ± 0.03	"
3.38 ± 0.02	やや強い
3.23 ± 0.02	強い
3.19 ± 0.02	中程度

(2) 結晶E:

Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて、前記表1の格子間隔及び相対強度を示し、TG-DSCの熱重量分析による脱水ピーク温度が160~170°Cを有する。

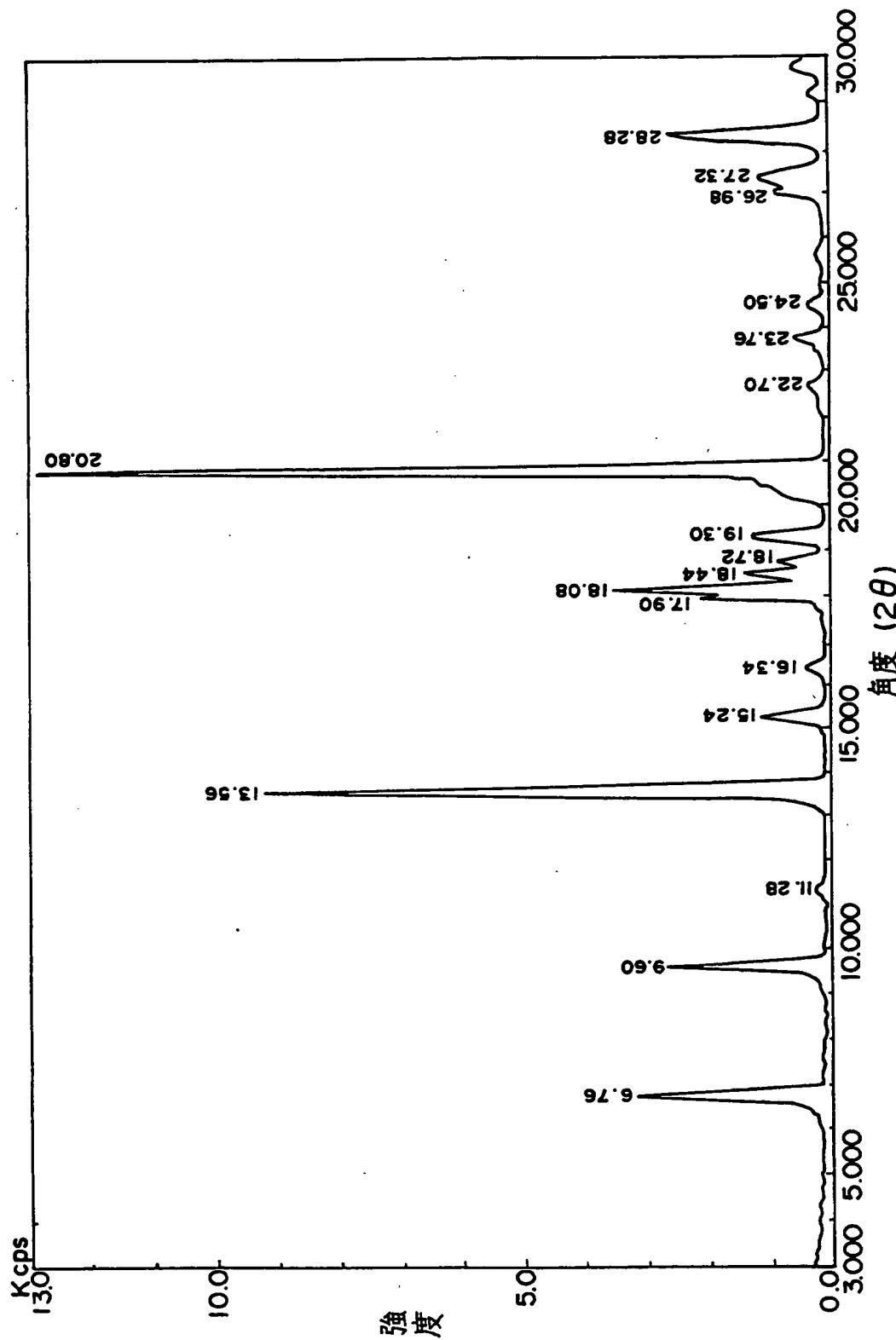
- 5 2. 請求項1記載の1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(fosfon酸)1水和物の結晶D。
- 10 3. 請求項1記載の1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(fosfon酸)1水和物の結晶E。
- 15 4. 請求項1記載の1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(fosfon酸)1水和物の結晶D及び結晶Eからなる群により選択された一の結晶と、固体製剤用担体とからなる固体製剤。
5. 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(fosfon酸)1水和物の結晶Dを含有する請求項4記載の固体製剤。
- 20 6. 骨吸収の亢進が関与している疾患の予防及び/又は治療剤である請求項4記載の固体製剤。
7. 骨粗鬆症予防及び/又は治療剤である請求項6記載の固体製剤。

1 / 2 1



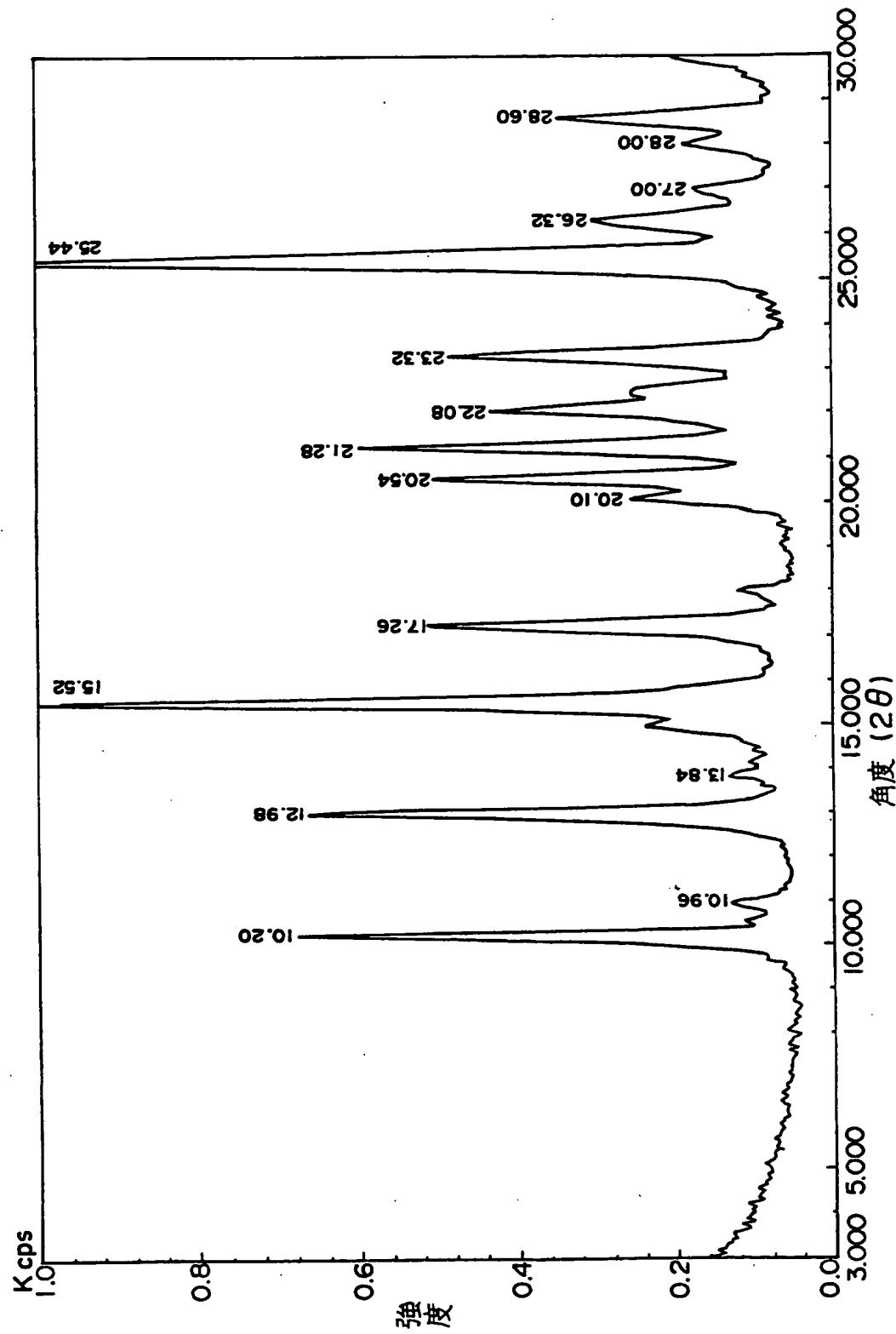
2 / 2 1

図 2



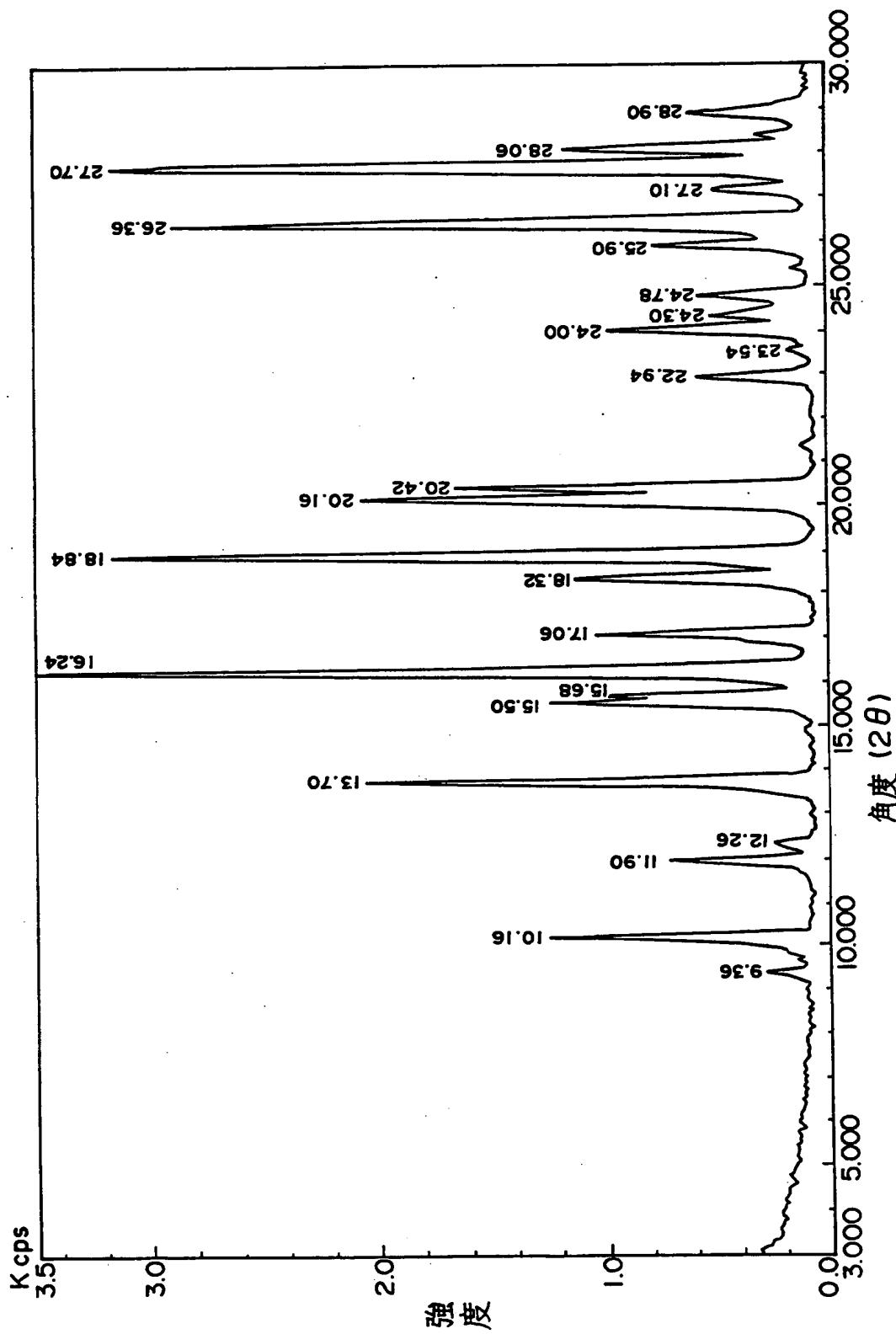
3 / 2 / 1

図 3



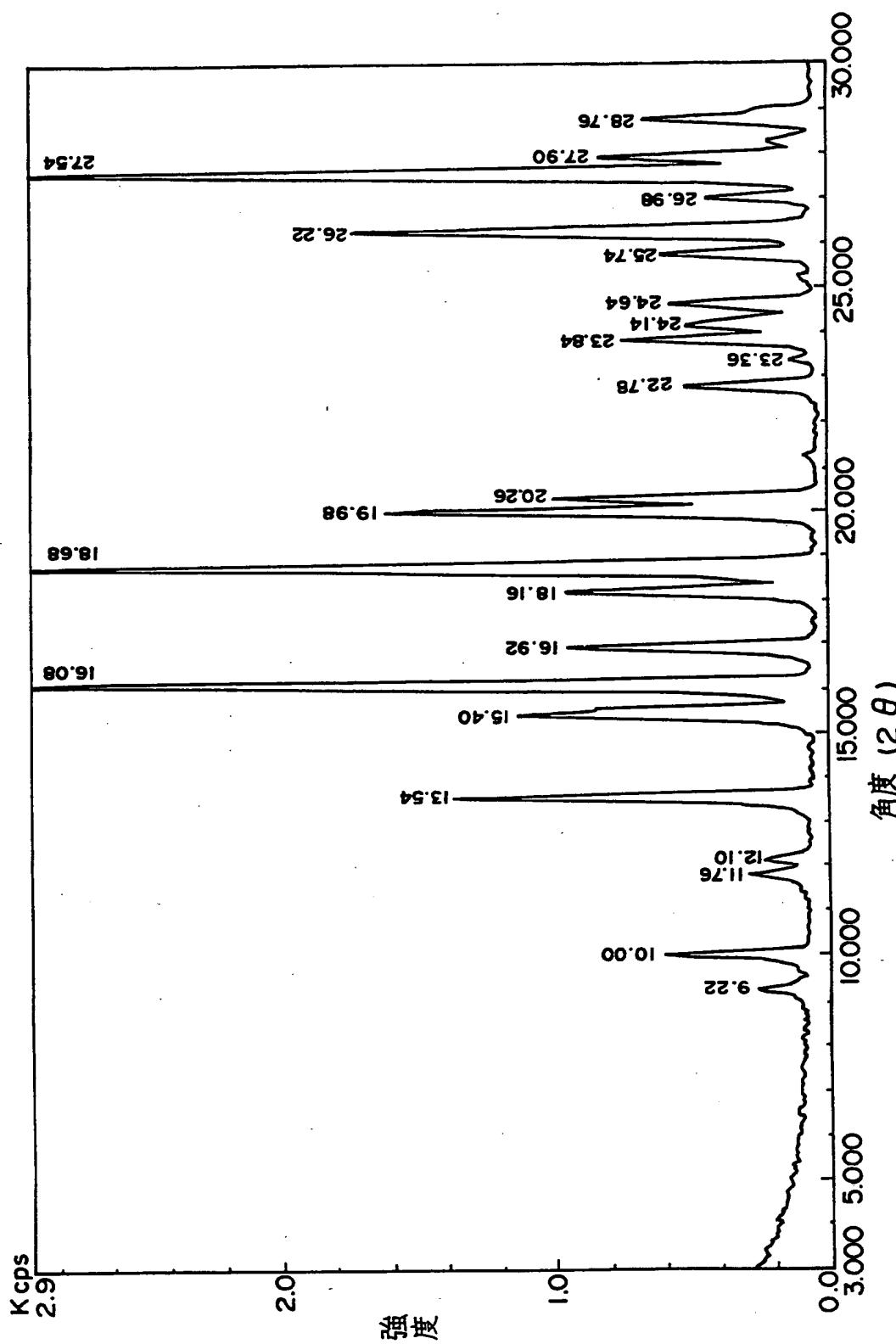
4 / 2 1

図 4



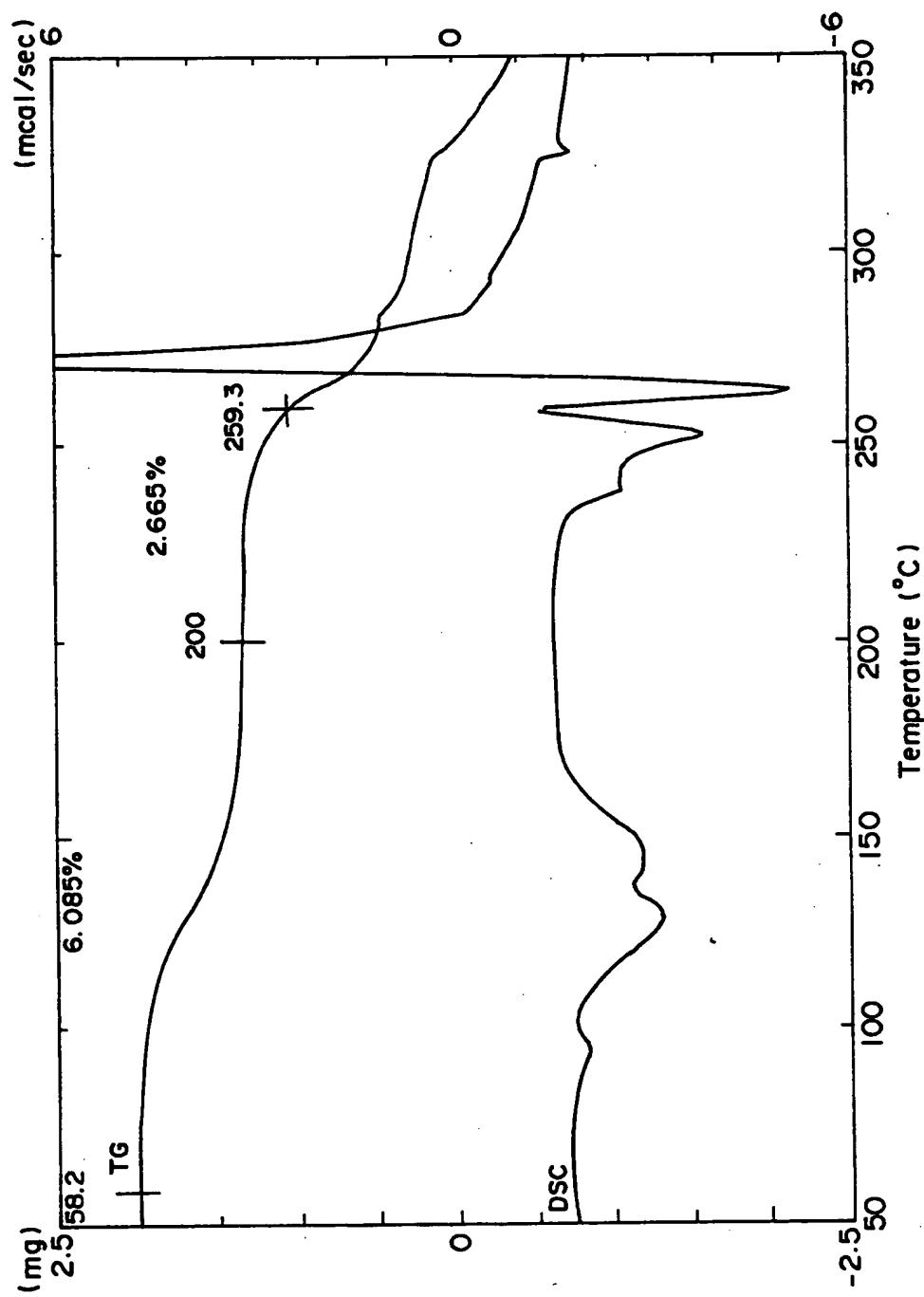
5 / 2 1

図 5



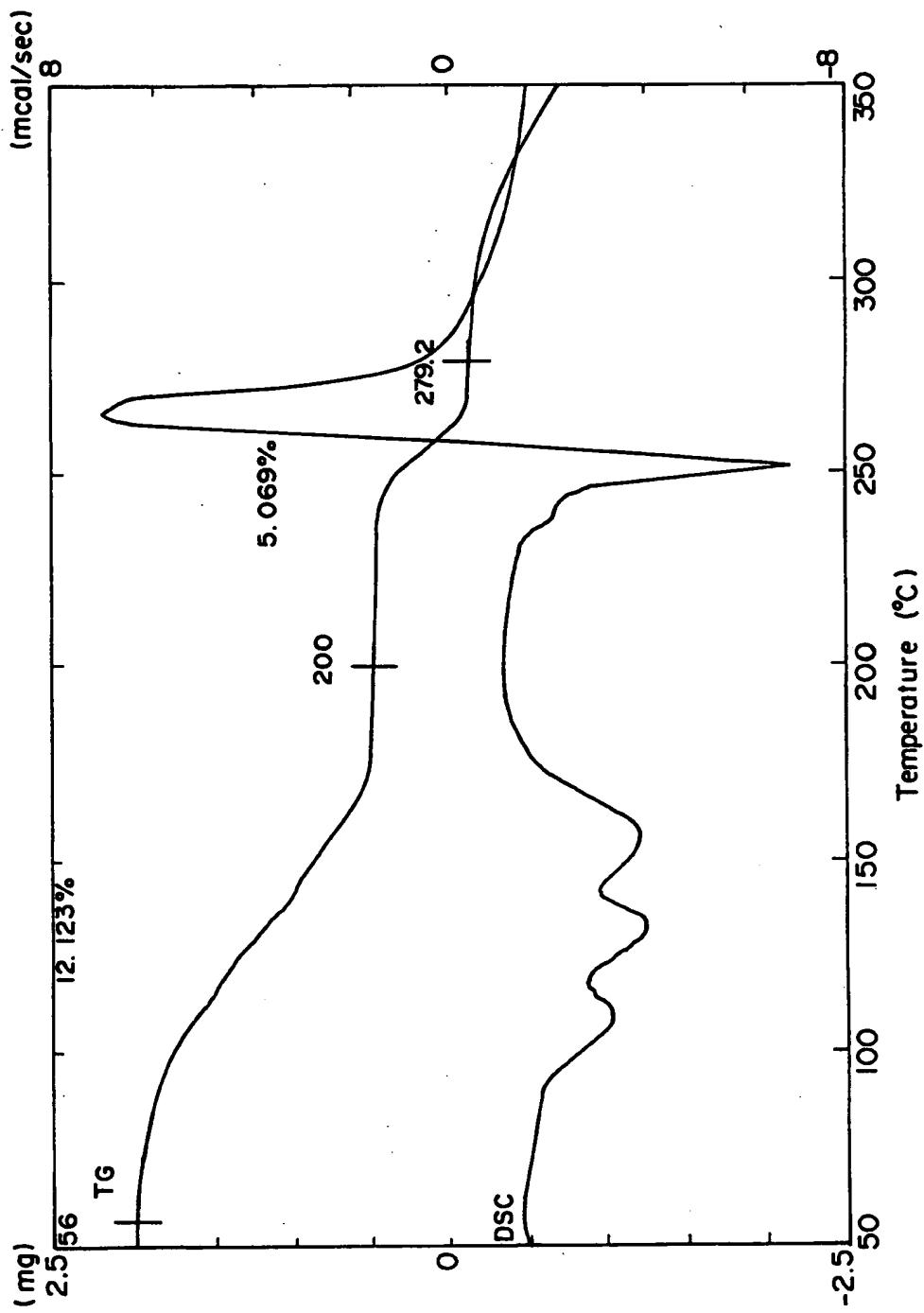
6 / 2 1

図 6



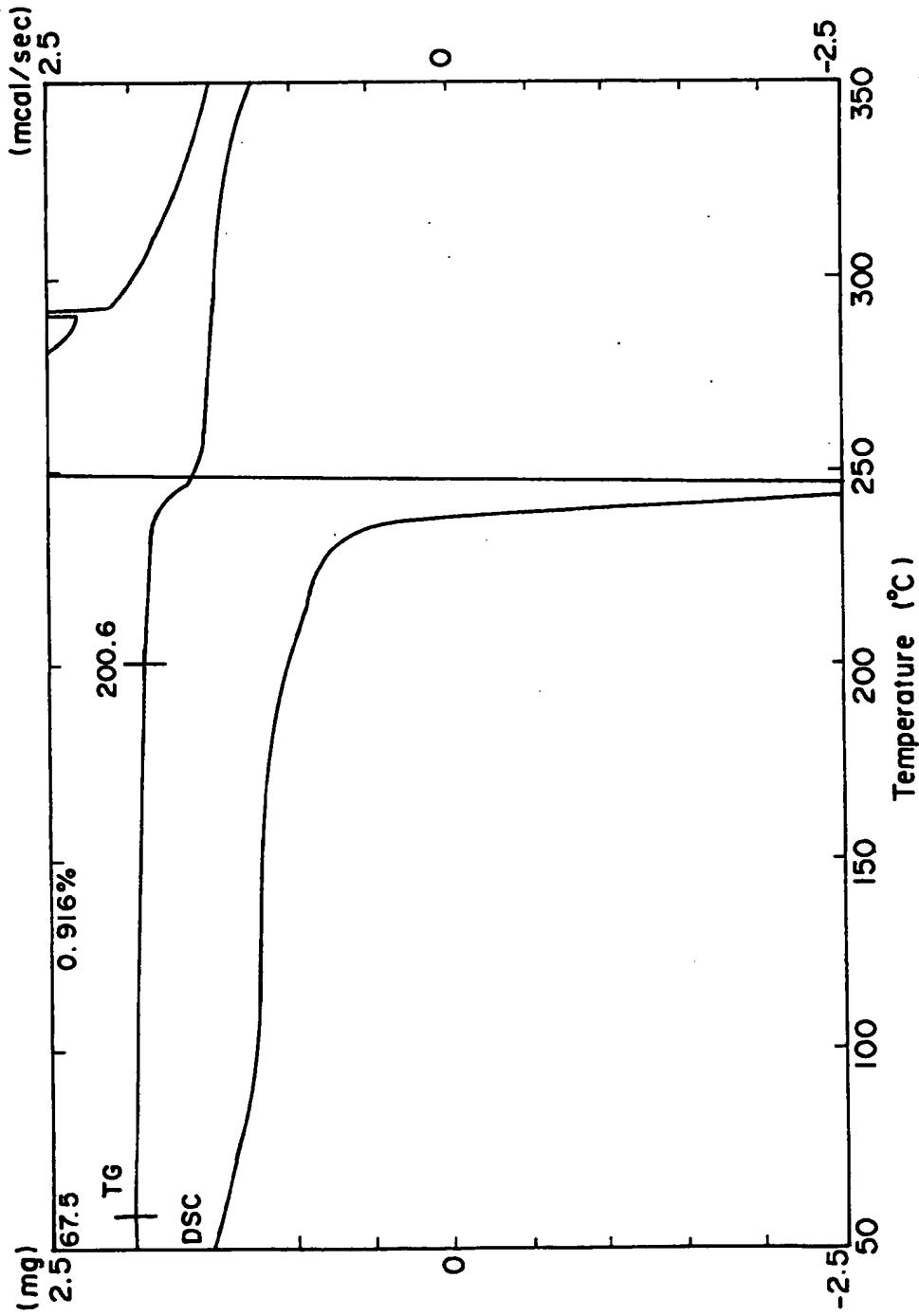
7 / 2 1

図 7



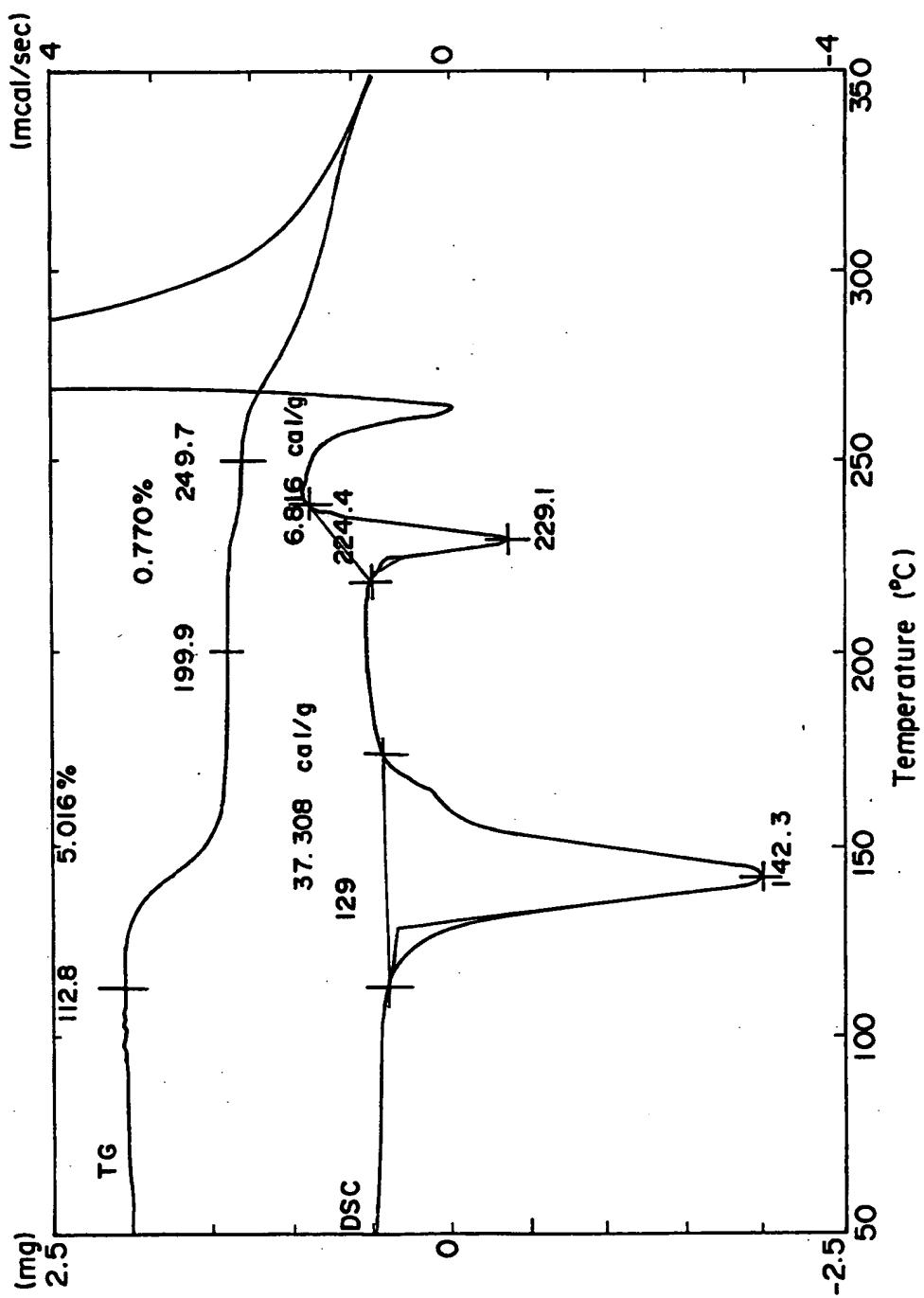
8 / 2 1

図 8



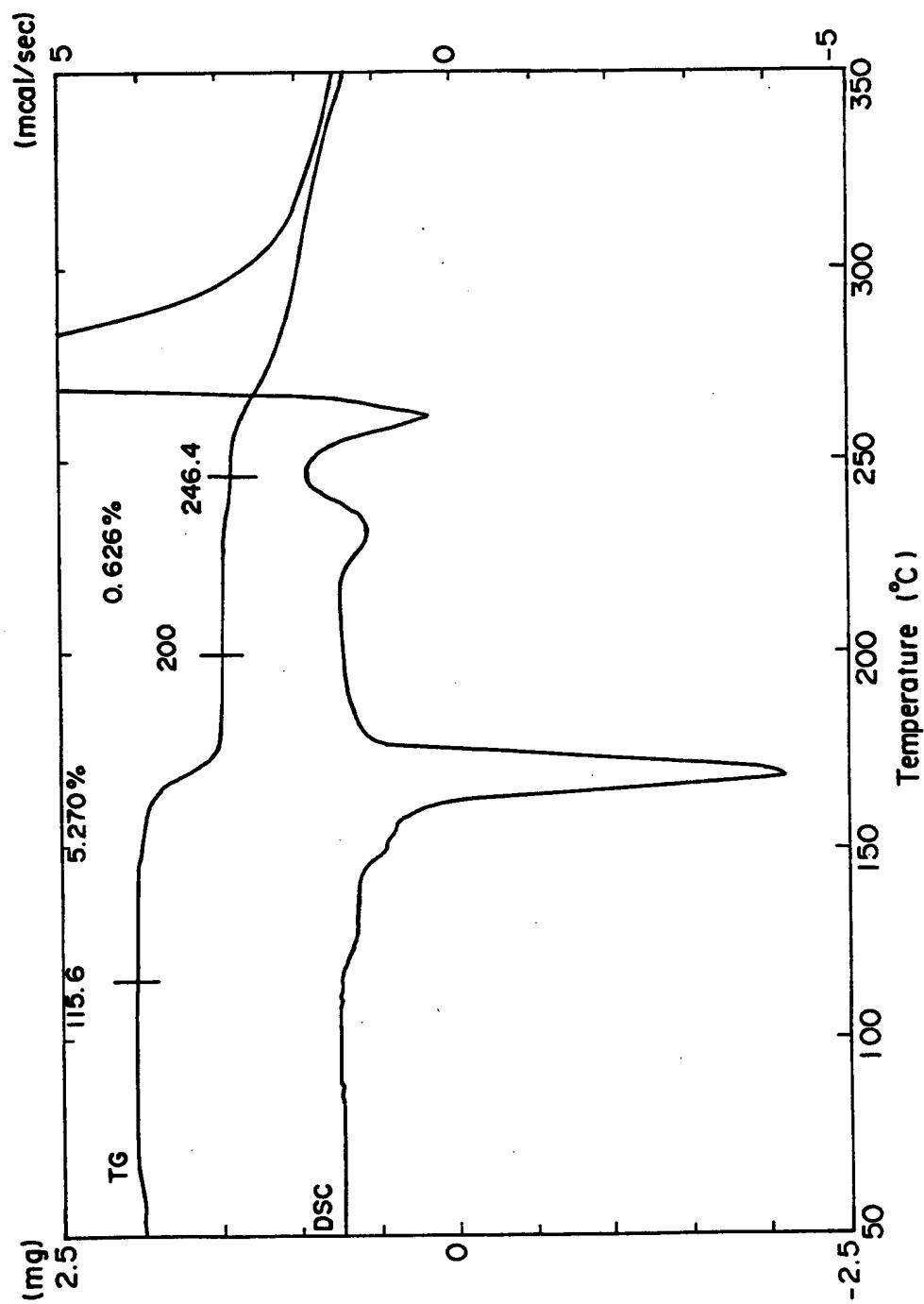
9 / 1

図 9



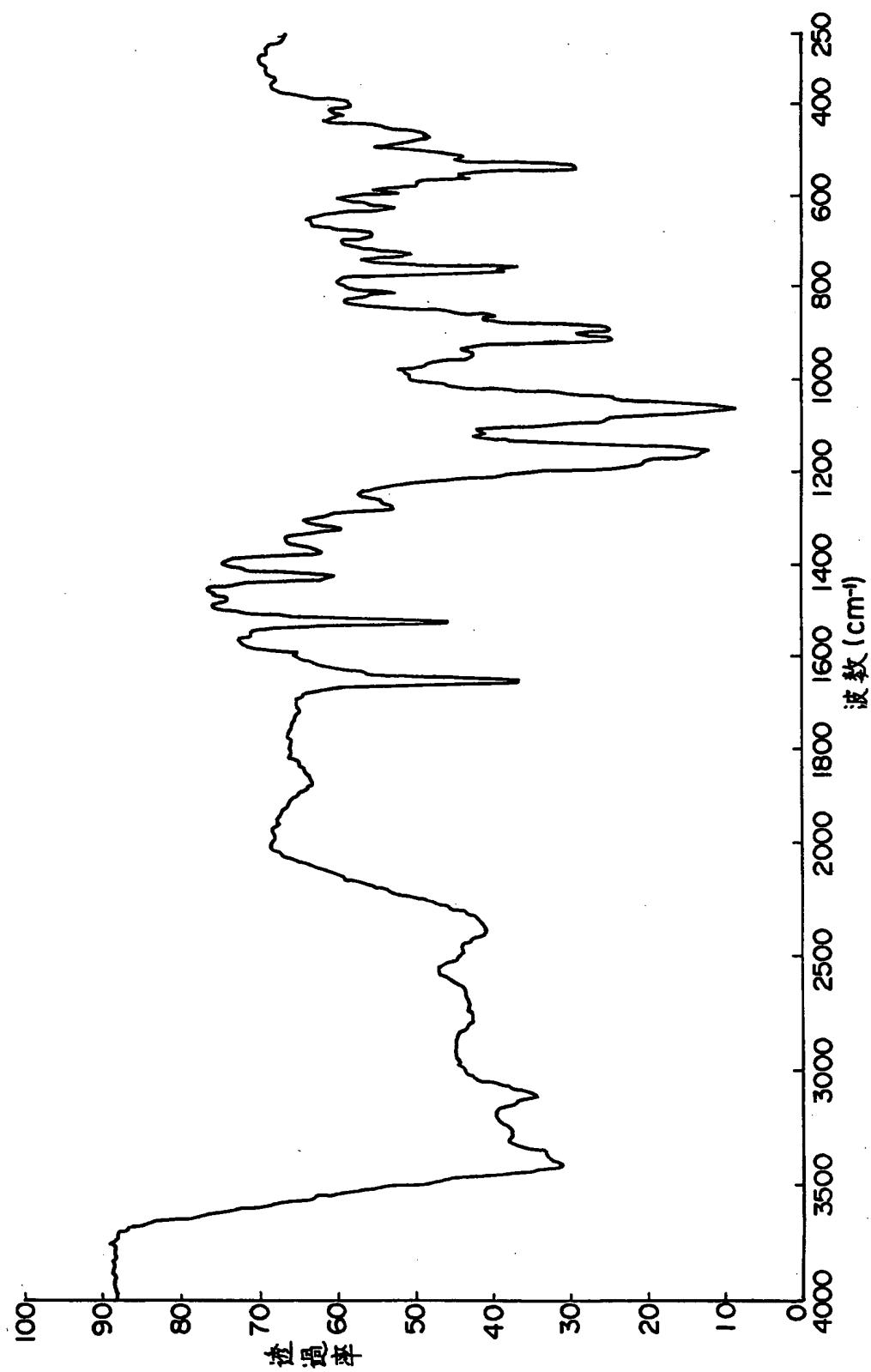
1 0 / 2 1

図 10



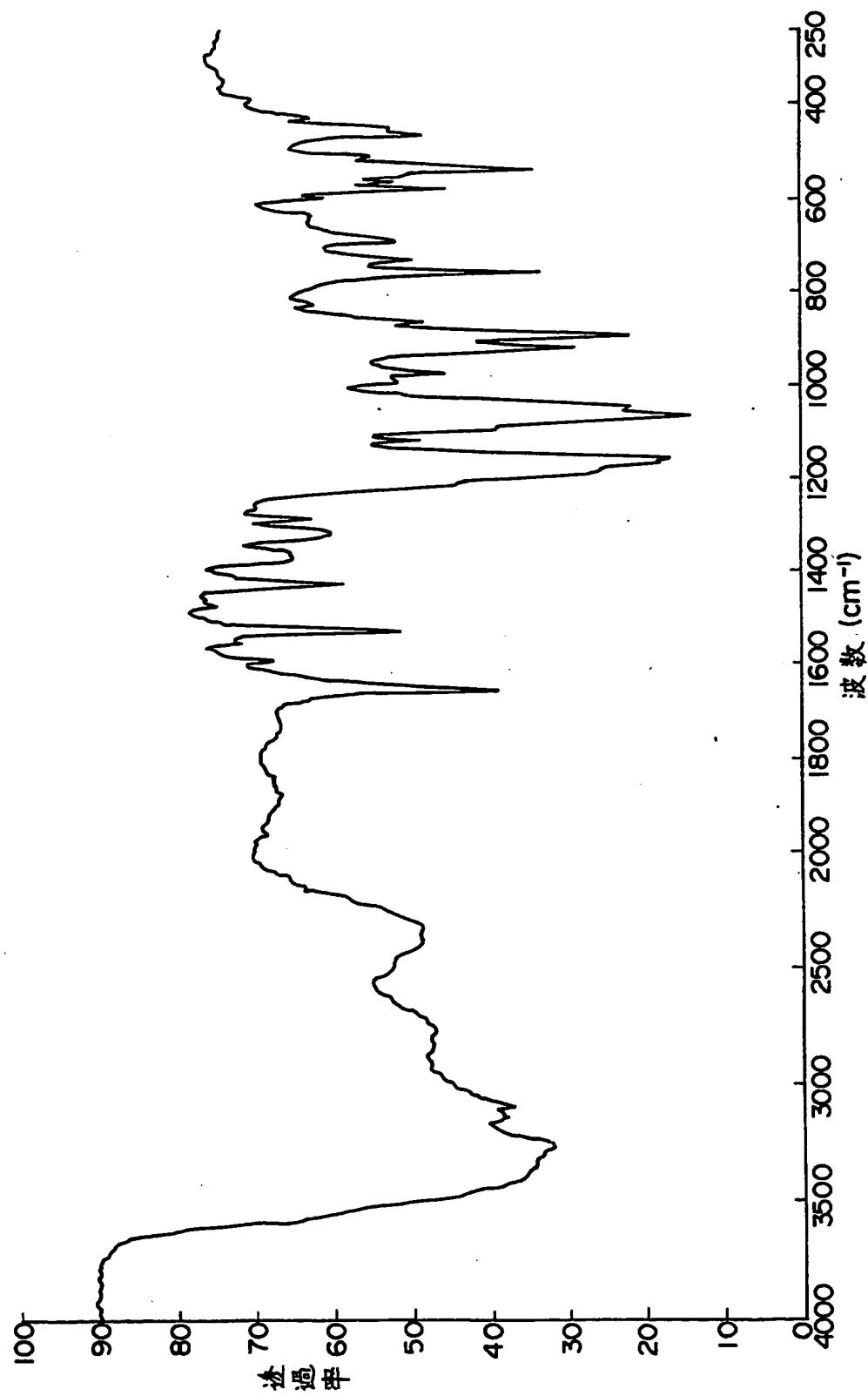
1 1 / 2 1

図 11



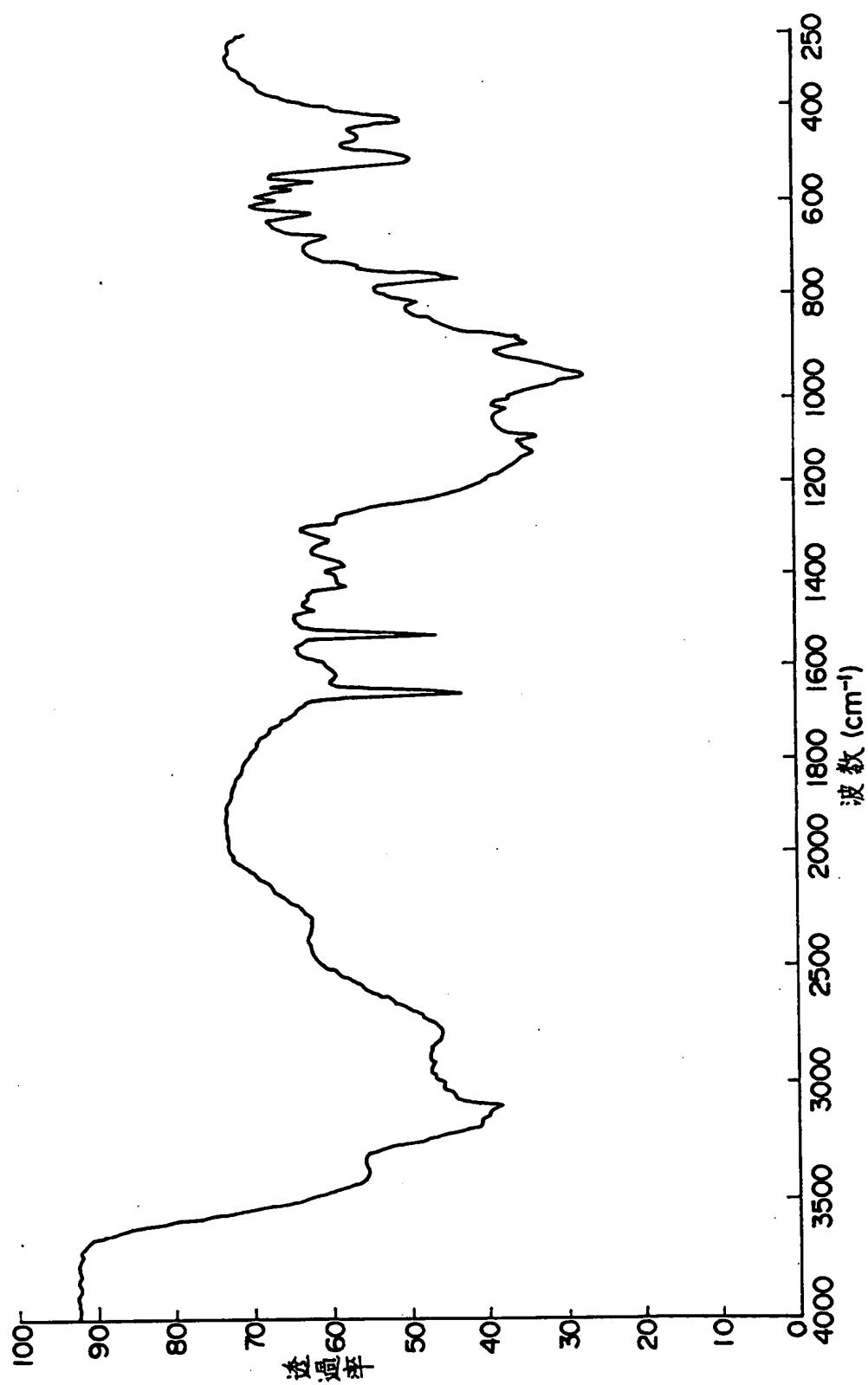
1 2 / 2 1

図 12



1 3 / 2 1

図 13



1 4 / 2 1

図 14

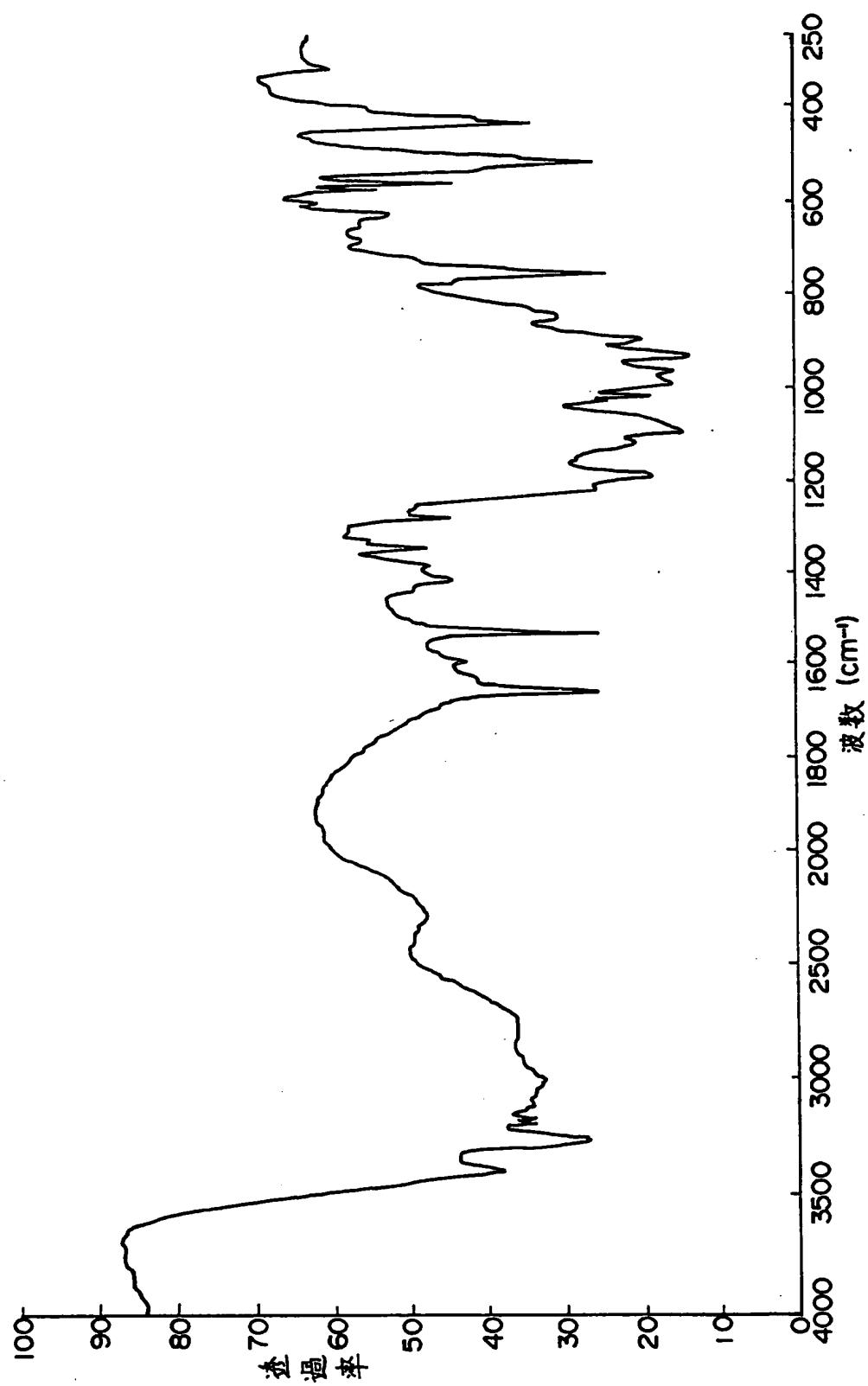
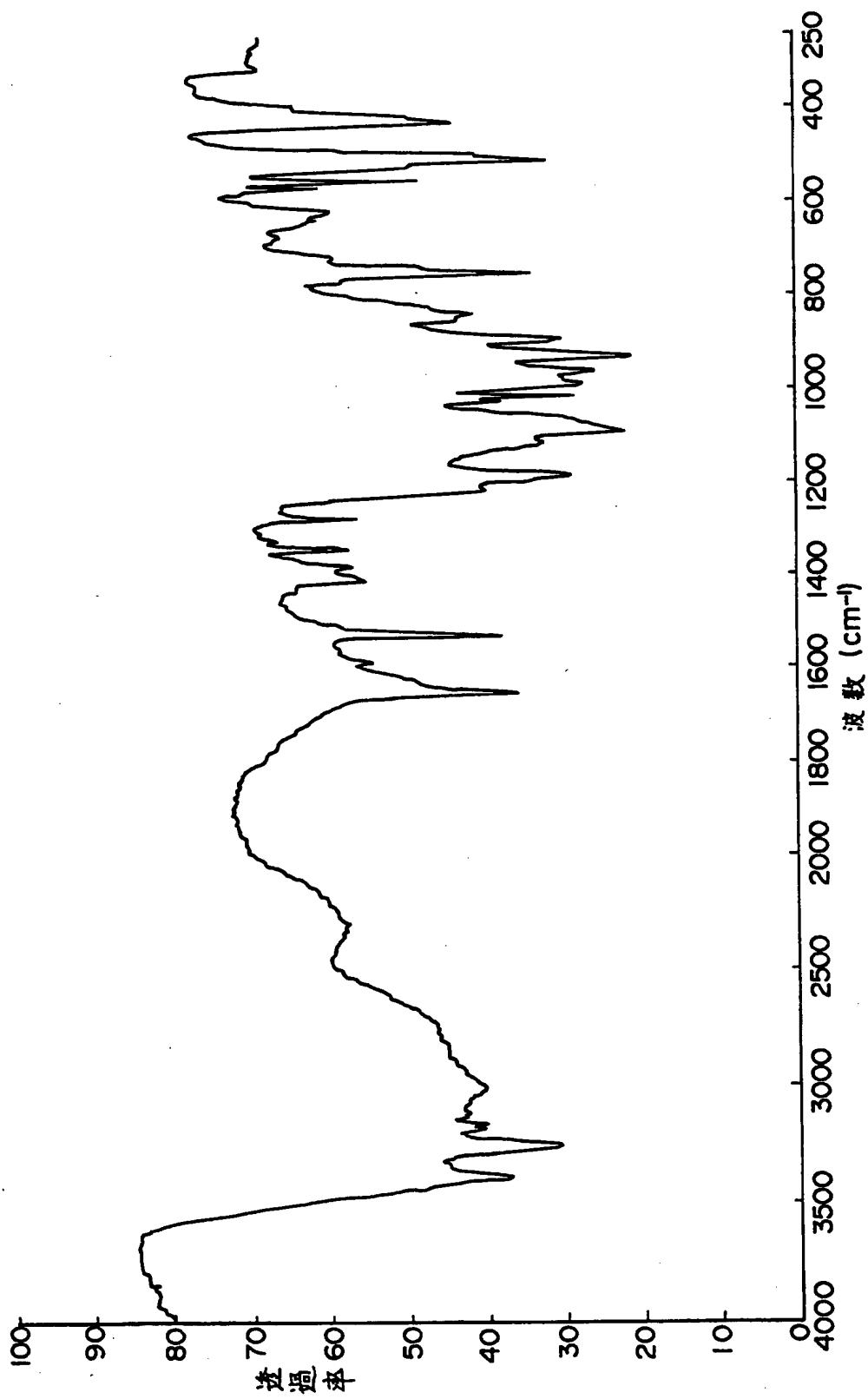


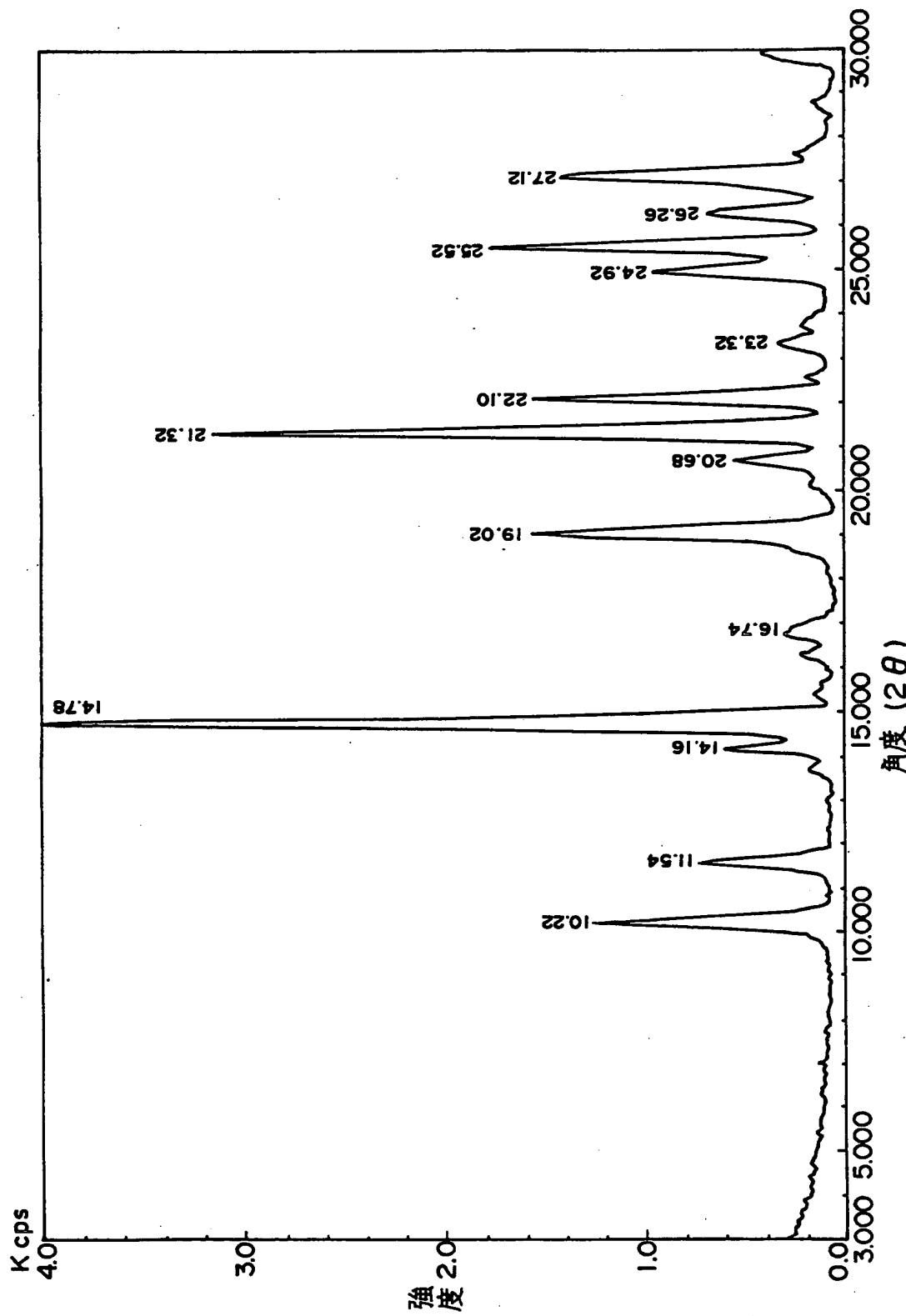
図 15

1 5 / 2 1



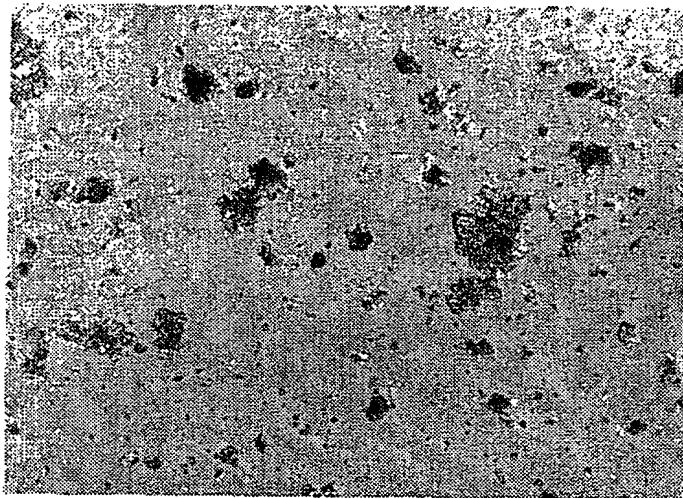
1 6 / 2 1

图 91



17 / 21

図 17



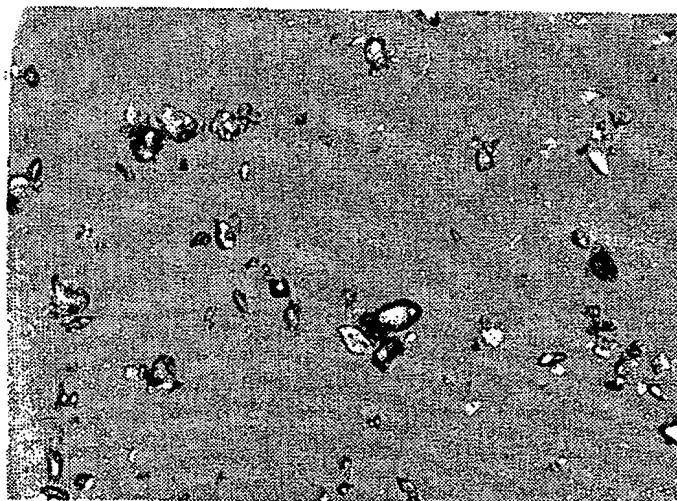
Lot. 49-1 250倍

図 18

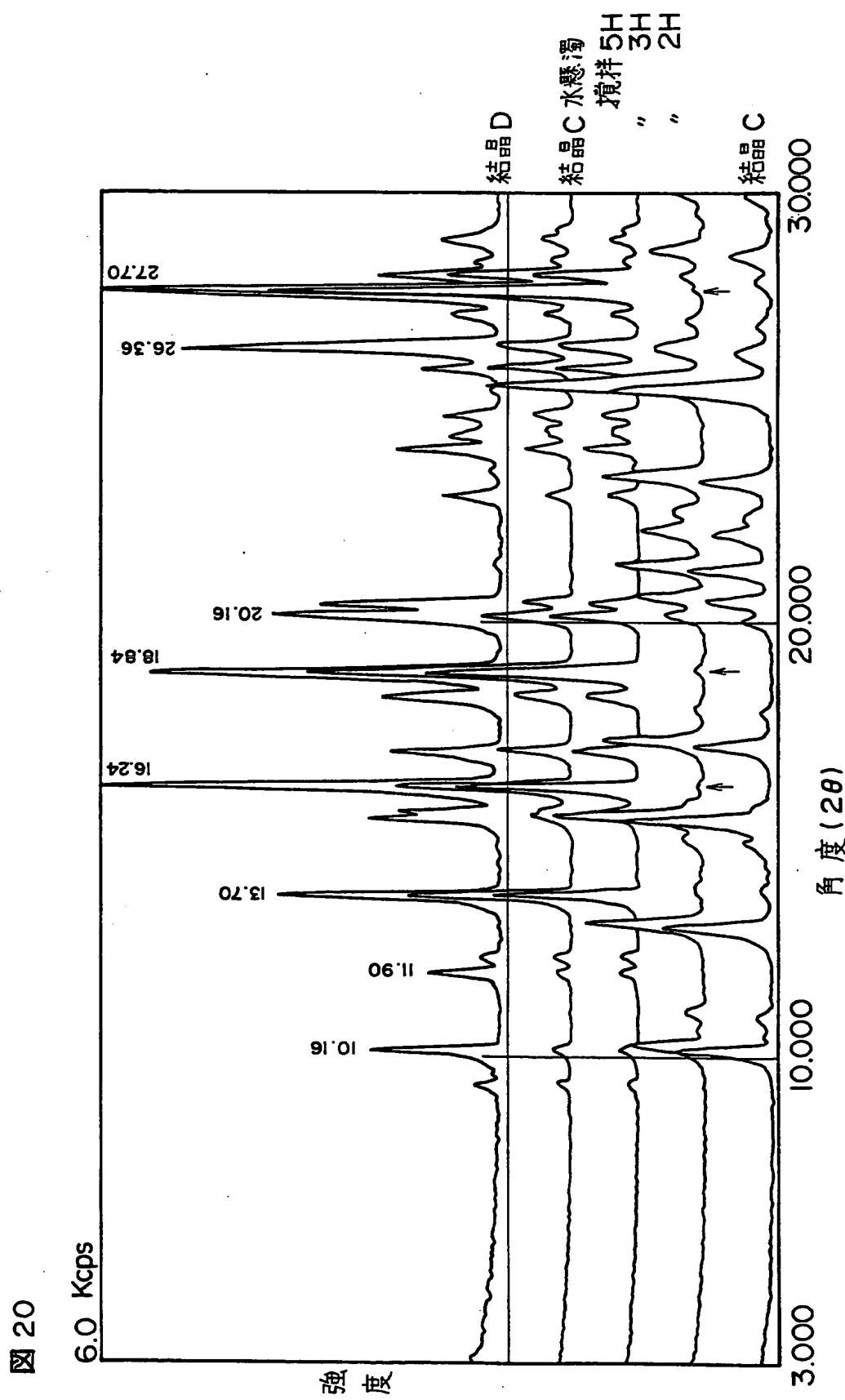


Lot. H-1 250倍

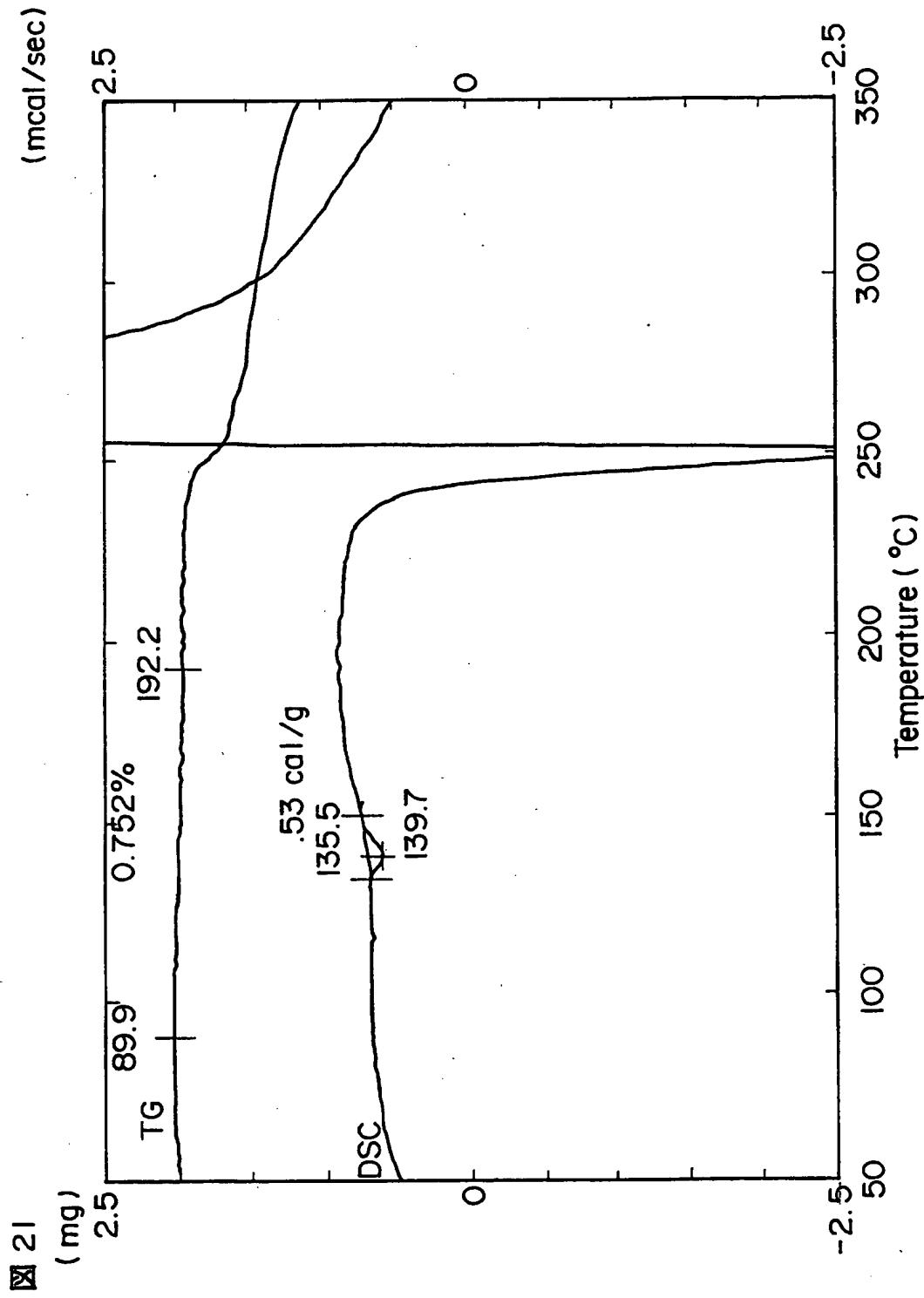
図 19

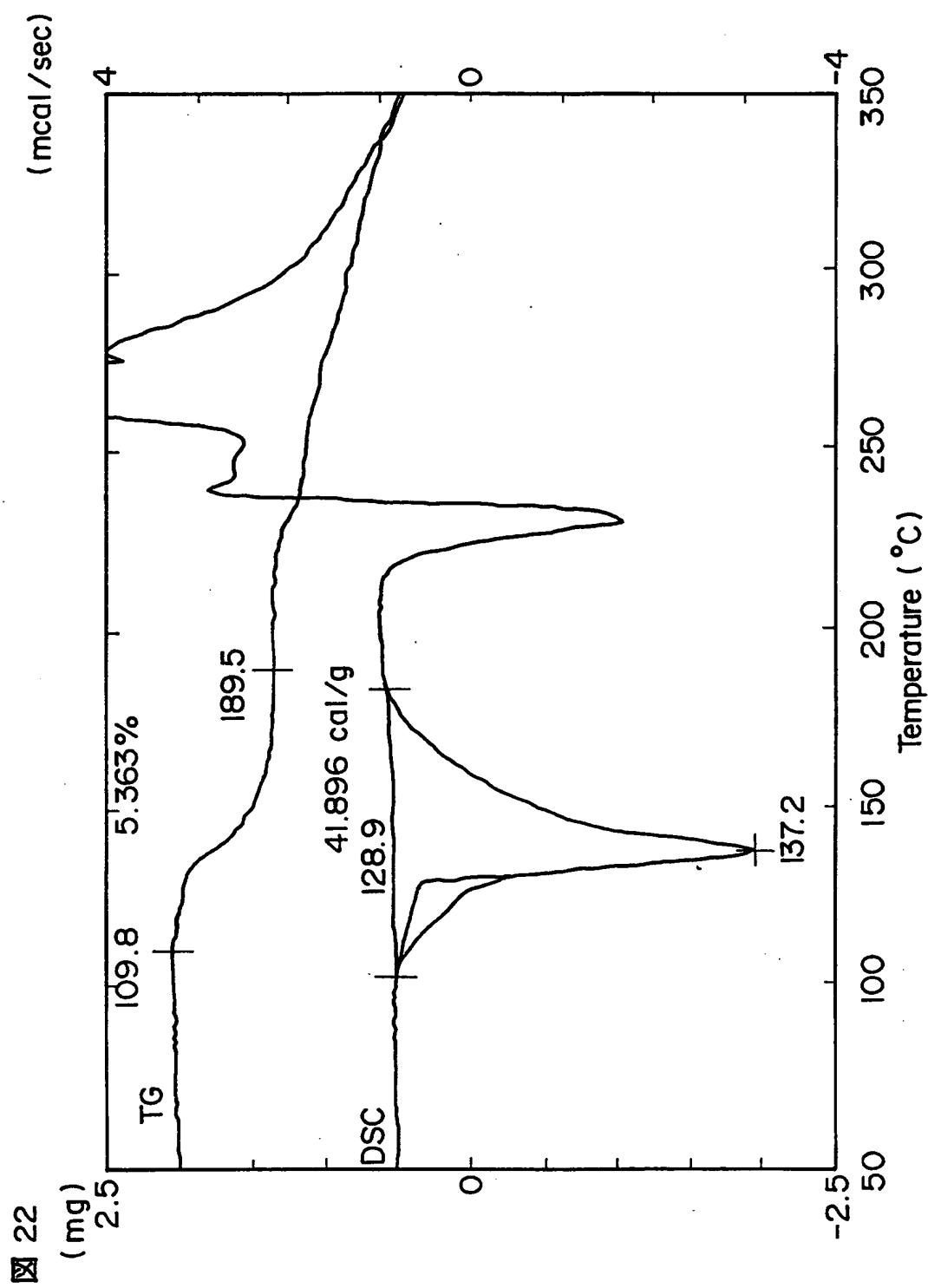


Lot. T-4 250倍

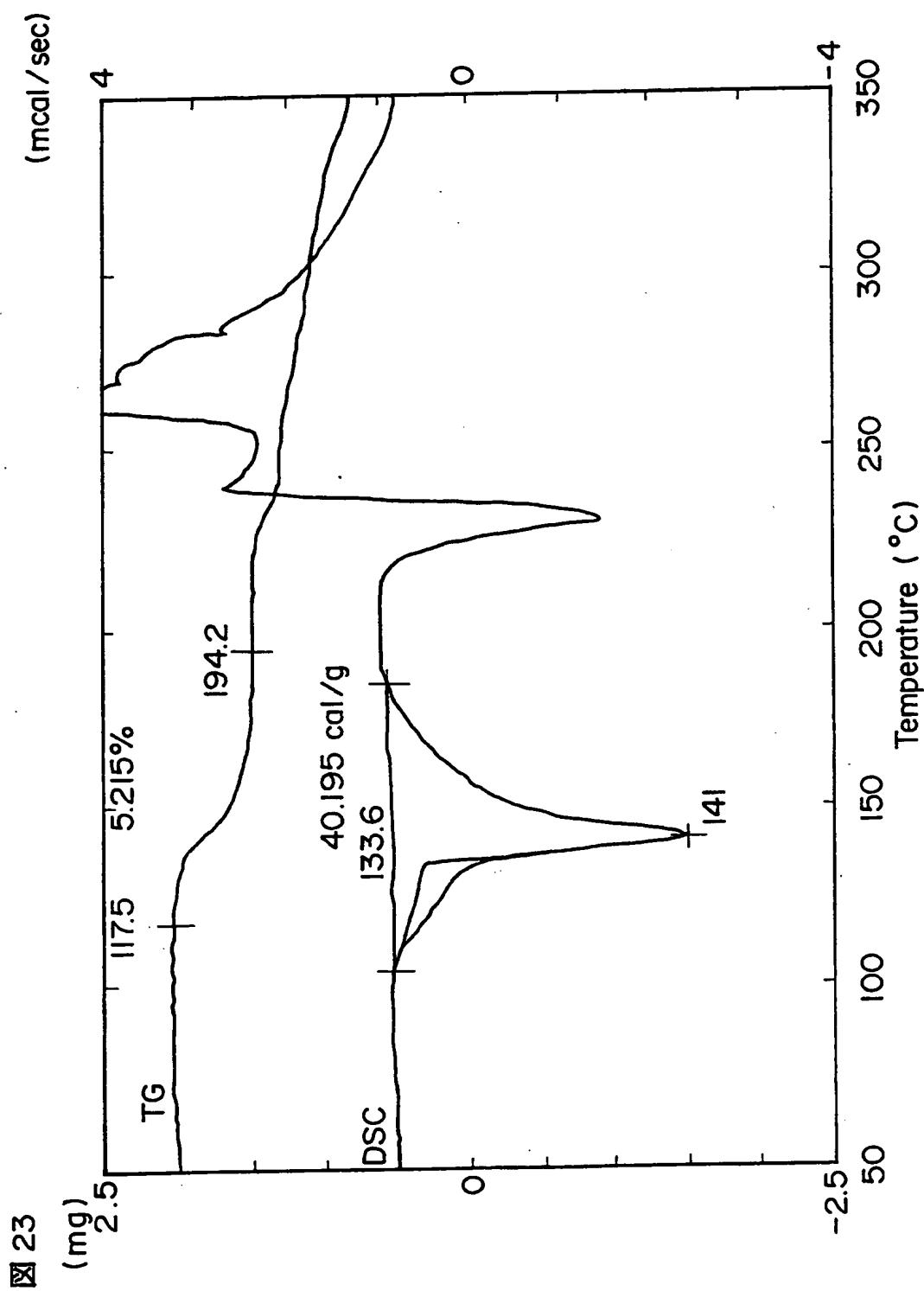


1 2 / 6 1





2 1 / 2 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07F9/6561, A61K31/675

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07F9/6561, A61K31/675

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 2-138288 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), May 28, 1990 (28. 05. 90), Claim, example 5 & EP, A1, 354806 & AU, A, 8939419 & US, A, 4990503 & US, A, 5039669 & HU, A, T51637	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 27, 1993 (27. 07. 93)

Date of mailing of the international search report

August 17, 1993 (17. 08. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL C07F 9/6561, A61K 31/675

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL C07F 9/6561, A61K 31/675

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 2-138288 (山之内製薬株式会社) 28. 5月. 1990 (28. 05. 90) 特許請求の範囲, 実施例5 & EP, A1, 354806 & AU, A, 8939419 & US, A, 4990503 & US, A, 5039669 & HU, A, T51637	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に意義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の
 後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 27. 07. 93	国際調査報告の発送日 17.08.93
------------------------------	----------------------------

名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 村上騎見高	4 H	9 1 6 0
電話番号 03-3581-1101 内線 3445			